

Année 1953

N° _____

T H E S E

823

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Docteur Hubert DAMBRON

né le 12 Janvier 1925 à Orgeval (S. & O.)

Présentée et soutenue publiquement le Juillet 1953

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
TONICITE DES HERBICIDES SELECTIFS
DE LA SERIE DES PHENOXYACIDES
(2.4.D. - 2.4.5.T. - M.C.P.A.)

Président : M. DESOILLIE, Professeur

1953

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1953

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Docteur Hubert DAMBRON

né le 12 Janvier 1925 à Orgeval (S. & O.)

Présentée et soutenue publiquement le Juillet 1953

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
TOXICITE DES HERBICIDES SELECTIFS
DE LA SERIE DES PHENOXYACIDES
(2.4.D. - 2.4.5.T. - M.C.P.A.)

Président : M. DESOILLE, Professeur



LISTE DES PROFESSEURS DE LA FACULTE
DE MEDECINE EN EXERCICE

DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BASSET, BAUDOUIN, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR....Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

Anatomie.....	MM:	OLIVIER. (E)
Anatomie Pathologique.....		DELARUE
Bactériologie.....		GASTINEL
Biologie médicale et sociale.....		VERNE (J)
Cancériologie médicale et sociale.....		HUGUENIN
Carcinologie.....		OBERLING
Chimie médicale.....		POLONOVSKI (M)
	(Hôtel Dieu...)	BROCQ
	(St-Antoine...)	CADENAT
Cliniques chirurgicales.....	(Salpêtrière..)	MONDOR
	(Cochin.....)	QUENU
Clinique chir. réparatrice & orthopédique.....		MERLE D'AUBIGNE
Clinique de cardiologie.....		DONZELOT
Clinique de chir. infantile & orthopédie.....		FEVRE
Clinique de chirurgie pleuro pulmonaire.....		MONOD
Clinique de la tuberculose.....		BERNARD (Et.)
Clinique de Neuro Chirurgie.....		PETIT DUTAILLIS
Clinique de puériculture.....		LELONG
Clinique des maladies cutanées à syphilitiques.		DEGOS
Clinique des maladies du sang.....		CHEVALLIER
Clinique des maladies du système nerveux.....		ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enfants.....		DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses.....		MOLLARET
Clinique des maladies mentales & de l'encéphale.		DELAY (J)
Clinique gynécologique.....		FUNK-BRENTANO

	(Hôtel Dieu..	BENARD
Cliniques médicales.....	(Bichat.....	LAROCHE (G)
	(Cochin.....	MOREAU
	(Pitié.....	LIAN
Clinique Méd.Hydro-climatologie thérapeutique.		JUSTIN-BESANCON
Clinique Médicale propédeutique.....		PASTEUR VALLERY- RADOT
	(Tarnier.....	LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales.....	(Baudelocque.	LEVY-SOLAL
	(Port Royal..	LACOMME
Clinique Ophtalmologique.....		VELTER
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique.....		AUBIN
Clinique Physio Pathologique des problèmes alimentaires. (Chaire à titre personnel).....		RICHET (Ch.)
Clinique Psychiatrique infantile.....		HEUYER
Clinique Rhumatologique.....		COSTE
Clinique Stomatologique.....		DECHAUME
Clinique Thérapeutique Chirurgicale.....		SENEQUE
Clinique Thérapeutique Médicale.....		CHABROL
Clinique Urologique.....		FEY
Embryologie.....		GIROUD
Génétique Médicale.....		LAMY
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie....		MOUQUIN
Histologie.....		CHAMPY
Hygiène & Clinique de la Première enfance.....		CATHALA
Hygiène & Médecine préventive.....		JOANNON
Médecine du travail.....		DESOILLE
Médecine légale.....		PIEDELIEVRE
Parasitologie & Histoire naturelle médicale...		GAILLIARD
Pathologie Chirurgicale.....		GAUDART D'ALLAINE
Pathologie exotique.....		LAVIER
Pathologie expérimentale.....		LEMAIRE
Pathologie médicale.....		BARIETY
Pathologie & Thérapeutique générales.....		DE GENNES
Pharmacologie & Matière Médicale.....		HAZARD
Physiologie.....		L.BINET
Physique médicale.....		STROHL
Radiologie médicale.....		DESGREZ (H)
Technique Chirurgicale.....		MOULONGUET
Thérapeutique.....		TURPIN

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES & AGREGES

MM.	(CORDIER.P.s.Ch.	:	MM.ABOULKER
Anatomie	)DEBEYRE	:	BAUMANN
	(DELMAS	;Pathologie	GOSSET
Anatomie	(Mlle.G.VILLIARD.P.s.c.	Chirurgicale	HUGUIER
Pathologique	{BUSSER	:	LAURENCE

Bactériologie	(FASQUELLE (NEVOT		LEGER
Biologie médicale...	BOURLIERE		OLIVIER
	(ETTORI. P.s.Ch.	Pathologie	PADOVANI
Chimie médic.	(JAYLE P.s.Ch.	Chirurgicale....	POILLEUX
	(SCHAPIRA		RCU X
			RUDLER
Pédiatrie	(LAPLANE (MARIE (J)	Pathologie expérimentale.	VERNE (J.M)
Histologie	(BULLIARD P.s.Ch. (COUJARD (DESCLAUX		BERNARD (J)
			BOUDIN
			CASTAIGNE
Hvdrologie	(DEBRAY		CONTE
			DECOURT
Hygiène	(DEPARIS (BOYER		DOMART
		Pathologie	DREYFUS (G)
Médecine légale	(DEROBERT (GAULTIER	Médicale.....	FAUVERT
			HAMBURGER
			KOURILSKY
Neuro Chirurgie.... N.			MILLIEZ
Neurologie... (de SEZE			PERRAULT
	(GRASSET		RAMBERT
	(LEPAGE		THIEFFRY
	(MAYER		TURIAF
Obstétrique..	(MERGER (RAVINA (VARANGOT	Pharmacologie....	(Mlle LEVY (J) P.s.Ch.
			(CHEYMOL
Ophtalmologie	(OFFRET (DESIGNES	Physiologie.....	(BARGETON (PARROT
Oto-Rhino-	(MADURO		(DOGNON P.s.Ch.
Laring.....	(HALPHEN P.s.Ch.	Physique.....	(DJOURNO
			(GOUGEROT (L)
Parasitologie.....	BRUMPT (L)	Psychiatrie.....	(BARUCK
Parasitologie		Psychiatrie infantile...	MICHAUD
Coloniale.....	ff. CHABAUD	Stomatologie.....	(Mad. CHAPUT
		Urologie.....	(KUSS

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale), LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique)

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

Clinique	MM. (AMELINE	:		MM. (BOULIN
	(MENEGAUX	:		(BROUET
Chirurgicale...	(PATEL	:		(CACHERA
	(SICARD	:	Clinique	(GARCIN
		:	Pathologie	(HAGUENAU
Clinique Ophtal-		:	Médicale.....	(LENEGRE
mologique.....	(RENARD	:		(MARCHAL
Clinique Urologique.	COUVE AIRE:			(SOULIE
Clinique Obstétricale.	(ECALLE :			
	(DIGONNET			

=====

Secrétaire de la Faculté M. MOREL (J)
 Secrétaire Adjoint Mlle. CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A)
 Bibliothécaires.....Mlles. DUMAITRE, GOICHON, LAURENT, LE NOIR.

oooooooooooooooooooo

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a
 arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui
 seront présentées, doivent être considérées comme propre à leurs
 auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
 improbation.

-;-;-;-;-;-;-;-;-;-

A MA FEMME :

qui a toujours donné un sens à mes études et a su être
au cours de ces longues années, une aide précieuse et dévouée.

A MON FILS :

A MES PARENTS :

dont le travail et les sacrifices m'ont permis d'appren-
dre mon métier de médecin.

A MES BEAUX-PARENTS :

A TOUS MES AMIS :

AU PROFESSEUR AGREGÉ Michel GAULTIER
Médecin des Hôpitaux.

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et a bien voulu nous aider dans sa réalisation.

AU DOCTEUR Maurice ASSOULY

l'expression de notre reconnaissance pour l'extrême bienveillance avec laquelle il nous a guidé dans l'accomplissement de ce travail.

AU PROFESSEUR AGREGÉ René TRUHAUT
de la Faculté de Pharmacie de Paris.

tous nos remerciements pour les documents personnels et encore inédits à l'époque, qu'il nous a confiés.

A Messieurs CHOUARD, professeur au Conservatoire des Arts & Métiers
GIBAN, Directeur du Laboratoire des Vertébrés à l'Institut de Recherche agronomique de Versailles.
GUILHON, Professeur à l'Ecole vétérinaire d'Alfort.
TRUFFERT, Ingénieur chimiste, Directeur du Laboratoire de Toxicologie de la Préfecture de Police.

qui nous ont apporté le concours de leur haute compétence.

A MES MAÎTRES D'INTERNAT DE L'HÔPITAL D'EAUBONNE

- le Docteur Louis CALLEROT

Ancien chef de clinique à la Faculté.

Assistant des Hôpitaux de Paris.

Médecin de l'Hôpital St-Joseph.

- le Docteur Gustave CHAMBAS

Ancien interne de l'Hôpital St-Joseph.

qui nous ont appris à connaître et à aimer notre
métier.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DESOILLE

l'expression de notre gratitude pour le grand honneur
qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de cette
thèse.

I N T R O D U C T I O N

Les désherbants sont actuellement employés en agriculture sur une grande échelle. Ils sont fabriqués par l'industrie chimique en grande quantité.

La question de leur toxicité pour l'homme et les animaux s'est posée avec une certaine acuité, à propos de troubles présentés par certains ouvriers de fabrication, dans des circonstances variées et en des lieux très éloignés les uns des autres.

De plus, leur action sur les plantes, avec exagération extraordinaire de la croissance et formation de tumeurs et de monstruosité conduisant à la mort des végétaux, a entraîné de la part de nombreux observateurs des craintes sur un rôle cancérigène éventuel de ces corps.

Ces inquiétudes furent le point de départ de notre travail.

Nous avons essayé de mettre en évidence la toxicité des produits finis d'une part, et celle des matières premières et des produits intermédiaires, d'autre part.

Nous avons mis en évidence le risque toxique présenté par les ouvriers agricoles employant le produit.

De plus, au cours de notre étude, certains problèmes se sont posés à nous et nous avons tenté de leur donner une réponse. Ainsi, nous nous sommes demandés si des plantes comestibles, arrosées au même titre que les mauvaises herbes, lors de l'opération de désherbage, ne devenaient pas dangereuses à la consommation.

De même, est-ce que la chair des animaux ayant brouté dans des prairies traitées par les herbicides, ne serait pas toxique ?

Le lait de ces animaux ou le miel des abeilles butinant des plantes arrosées par les produits en question, ne risqueraient-ils pas d'être nuisibles pour l'homme ?

Les plantes aquatiques peuvent également être détruites par les désherbants, et il fallait se demander si les poissons des étangs ou des cours d'eau, ainsi débarrassés des mauvaises herbes, restaient toujours propres à la consommation.

Le but de cette thèse étant fixé, nous brosserons un rapide tableau historique des désherbants, situant ainsi les herbicides hormonaux dans le temps.

Nous les situerons également dans la chimie organique, à laquelle ils appartiennent. Puis, nous exposerons les possibilités agronomiques de ces produits.

Nous consacrerons un long chapitre à l'étude toxicologique, l'expérimentation animale étant la base de toute étude de toxicité.

Nous relaterons ensuite les observations cliniques que nous avons pu faire et nous essayerons de dégager de ces données, une synthèse et d'en tirer quelques conclusions.

Nous remercions ici, bien vivement tous ceux, Médecins, Pharmaciens, Vétérinaires ou Agronomes, qui nous ont aidé, soit en nous confiant le résultat de leurs travaux, soit en nous communiquant leur documentation.

HISTORIQUE

L'homme est devenu cultivateur en décidant de favoriser le développement et la multiplication de certaines plantes, ce qui comportait l'exclusion de certains végétaux estimés nuisibles à la culture.

Pour ce faire, l'homme n'a, jusqu'à nos jours, employé que des moyens mécaniques plus ou moins perfectionnés, depuis l'arrachage à la main, l'antique charrue, jusqu'aux machines agricoles modernes.

La dernière étape dans cette lutte contre les plantes parasites des cultures, est la découverte du désherbage chimique.

On a employé divers produits, tels que :

Chlorate de Na ou de K.

Acide sulfurique.

Sulfate de cuivre.

Arséniate de soude.

Dorax.

Sylvinite.

Sulfamate d'ammonium.

Cyanamide.

Dinitrocrésol sodique.

Dérivés du pétrole.

Mais la plupart de ces corps détruisaient toute la végétation, sans distinction des plantes adventices ou des plantes cultivées. Le problème allait être résolu par l'apparition

des phytohormones.

La découverte de substances favorisant le développement des plantes remonte à 1880 (Perruche -88).

Vers 1910, on arrive à la notion d'Auxines, c'est-à-dire d'hormones végétales normalement secrétées par les plantes, surtout dans les régions de divisions les plus actives.

On isole ces auxines vers 1928.

Enfin, comme on l'a fait pour les hormones du règne animal, on a cherché à synthétiser ces corps ou à trouver des produits ayant la même action physiologique, d'où la notion d'Hétéroauxine.

Le premier corps de cette nombreuse série fut l'acide β -indolacétique.

L'étape définitive du désherbage chimique fut la découverte de l'effet toxique pour les plantes de ces nouveaux corps, employés à forte dose par TEMPLEMAN et ses collaborateurs en 1936, en Angleterre.

Les Hétéroauxines apportèrent la notion fondamentale de la toxicité élective de ces corps pour certaines plantes qui se trouvaient être, pour la plupart, des mauvaises herbes.

Actuellement, on emploie surtout les 2.4.D ou acide 2.4. dichlotophénoxyacétique, préparé pour la première fois par DOKORNY en 1941 (89) par action de l'acide monochloracétique sur le 2.4. dichlorophénol.

Presqu'en même temps on synthétisait en Angleterre le M.C.P.A. ou acide 2. méthyl. 4. chlorophénoxyacétique.

Enfin, le 2.4.5.T. est un produit très voisin à 3 atomes de chlore fixés sur le noyau phénolique.

CHAPITRE I

C H I M I E

Le but de ce chapitre n'est pas une étude complète de la chimie des substances de croissance, mais une mise au point succincte permettant de situer les produits que nous étudions dans la famille chimique à laquelle ils appartiennent.

Nous renvoyons, pour une étude plus spécialisée de ces corps, aux ouvrages auxquels nous nous sommes référés; à l'article de J. Henriët (55) Ingénieur des industries agricoles de la station de phytopharmacie de Gembloux (Belgique) et à la thèse de Doctorat en pharmacie de J. Liasse (Paris) (79).

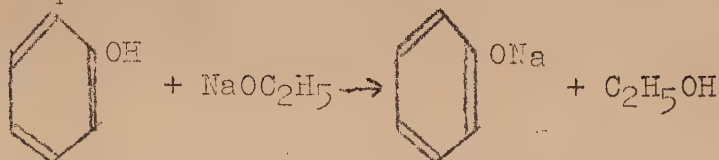
Les différentes hormones végétales de synthèse se classent en 4 groupes :

- 1 - les phénoxyacides
- 2 - les naphtoxyacides
- 3 - les composés de l'acide indolbutyrique
- 4 - les composés de l'acide α -naphtalèneacétique.

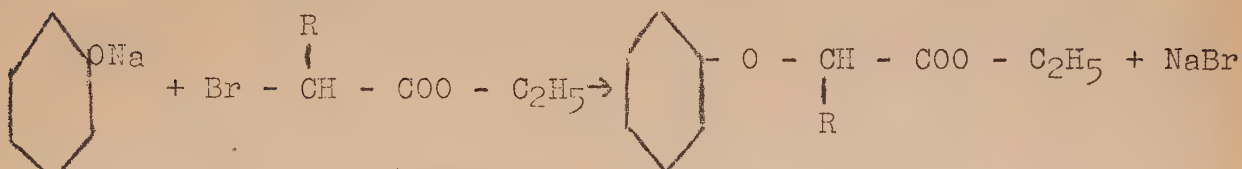
Les produits les plus employés appartiennent au premier groupe.

D'un point de vue théorique, la synthèse d'un phénoxyacide peut d'opérer en 4 temps d'après Synerholm & Zimmermann.

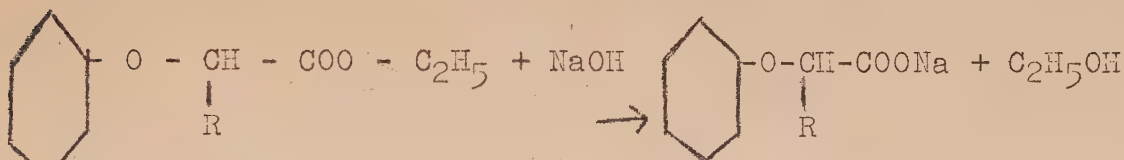
1er TEMPS - Action de l'éthylate de soude sur le noyau phénolique



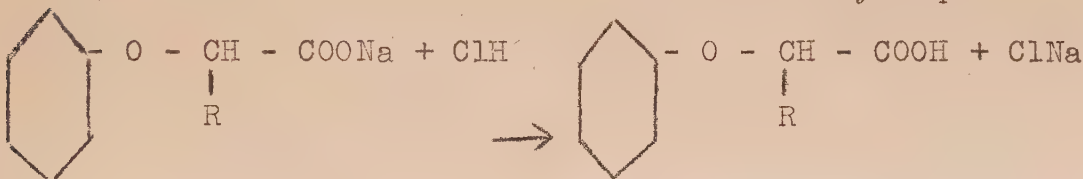
2me TEMPS - Reprise par un bromoalkylate d'éthyle



3me TEMPS - Par action de la soude



4me TEMPS - Par action de l'acide chlorhydrique

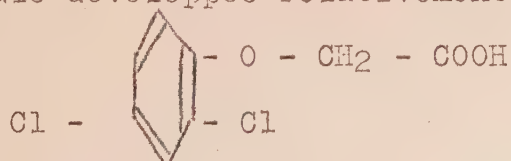


Dans ce corps, le phénol peut être substitué en ortho, méta ou para et le radical R. peut être :

- H. pour l'acide phénoxyacétique
- CH₃. pour l'acide phénoxypropionique
- C₂H₅. pour l'acide phénoxybutyrique

Le plus connu de ces phénoxyacides est l'acide 2.4. dichlorophénoxyacétique (ou en abrégé A.4.D.).

C'est un corps à 8 atomes de carbone dont la formule brute est la suivante : C.8 H.6 Cl.2 O.3
et la formule développée relativement simple à imaginer :

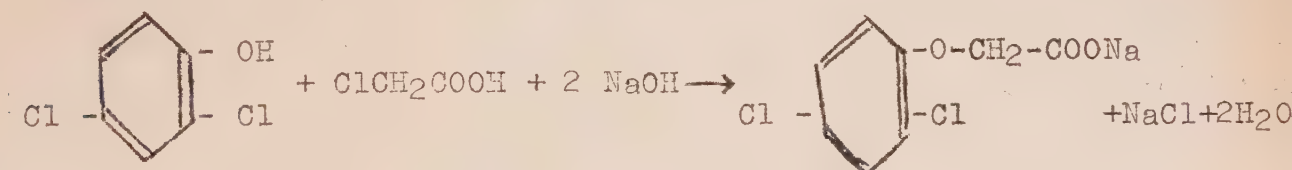


J. HENRIET donne 4 méthodes de préparation du 2.4.D. nous ne retiendrons que celle qui semble avoir la faveur des industriels, les 3 autres n'ayant qu'un intérêt dogmatique et pratiquées uniquement au laboratoire.

Le procédé industriel classique de fabrication emploie comme matière première le 2.4. dichlorophénol qui est un sous-produit de fabrication de nombreux corps chimiques. On comprend la préférence de l'industriel pour cette méthode de synthèse du 2.4.D.

Dans certaines usines cependant, le dichlorophénol est préparé spécialement par action du chlore gazeux sur le phénol fondu.

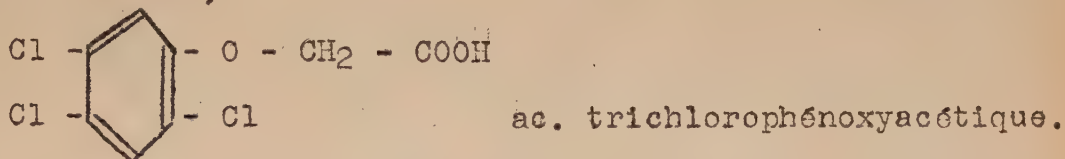
On fait agir sur le 2.4. dichlorophénol de l'acide monochloracétique en présence de soude et on obtient le 2.4. dichlorophénoxyacétate de sodium qui peut être employé tel quel comme herbicide.



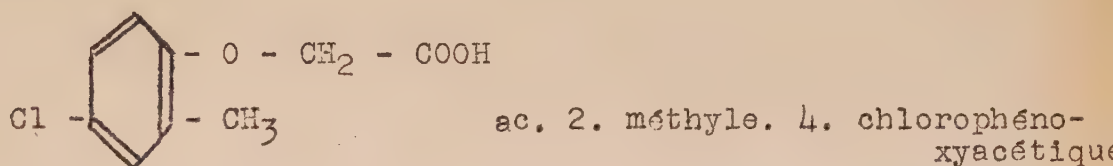
Pour répondre aux exigences de l'agriculture, les industriels fabriquent un ester éthylique du 2.4.D. L'estérification se fait à partir du sel de sodium obtenu plus haut, sur lequel on fait agir l'alcool éthylique à 95°. La température de la cuve est maintenue à 70°. L'opération se passe en vase clos (ASSOULY - 16).

Par des procédés voisins, l'industrie fabrique à partir du 2.4.D. des esters méthylique, isopropylique et amylique, des sels d'ammonium, de morpholine et d'amine.

On trouve actuellement dans le commerce, outre l'acide phénoxyacétique, disubstitué - un corps à 3 atomes de chlore, l'acide 2.4.5. trichlorophénoxyacétique (ou 2.4.5.T.) et tous ses sels et esters,



et aussi un composé surtout étudié en Angleterre où l'H. du carbone 2 du noyau phénolique est substitué par un groupement méthyle, c'est l'acide 2. méthyle 4. chlorophénoxyacétique (ou M.C.P. A.)

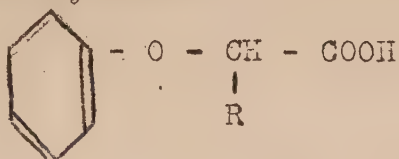


Nous résumerons par le tableau suivant la filiation chimique des 3 produits qui nous occupent.

Les acides sont peu solubles dans l'eau, 400 mg. par litre pour le 2.4.D. mais les sels sont solubles. Les esters et les amines ne le sont pas et on doit pour les livrer au commerce, les dissoudre dans les solvants eux-mêmes émulsifiables dans l'eau. Ces solvants peuvent être les polyéthylènes glycols, les butyl-alcools ou les huiles minérales. Nous verrons plus loin que ces solvants jouent un rôle considérable tant au point de vue agronomique qu'au point de vue toxicologique.

Il faut remarquer que l'action hormonale des phénoxy-acides semble supportée par certaines fonctions de la formule chimique. De nombreux spécialistes ont consacré à cette question quelques uns de leurs travaux (M. Truhaut - 101 - MM. Janot & Lachaut - 63 et 64 - J. Masse - 79).

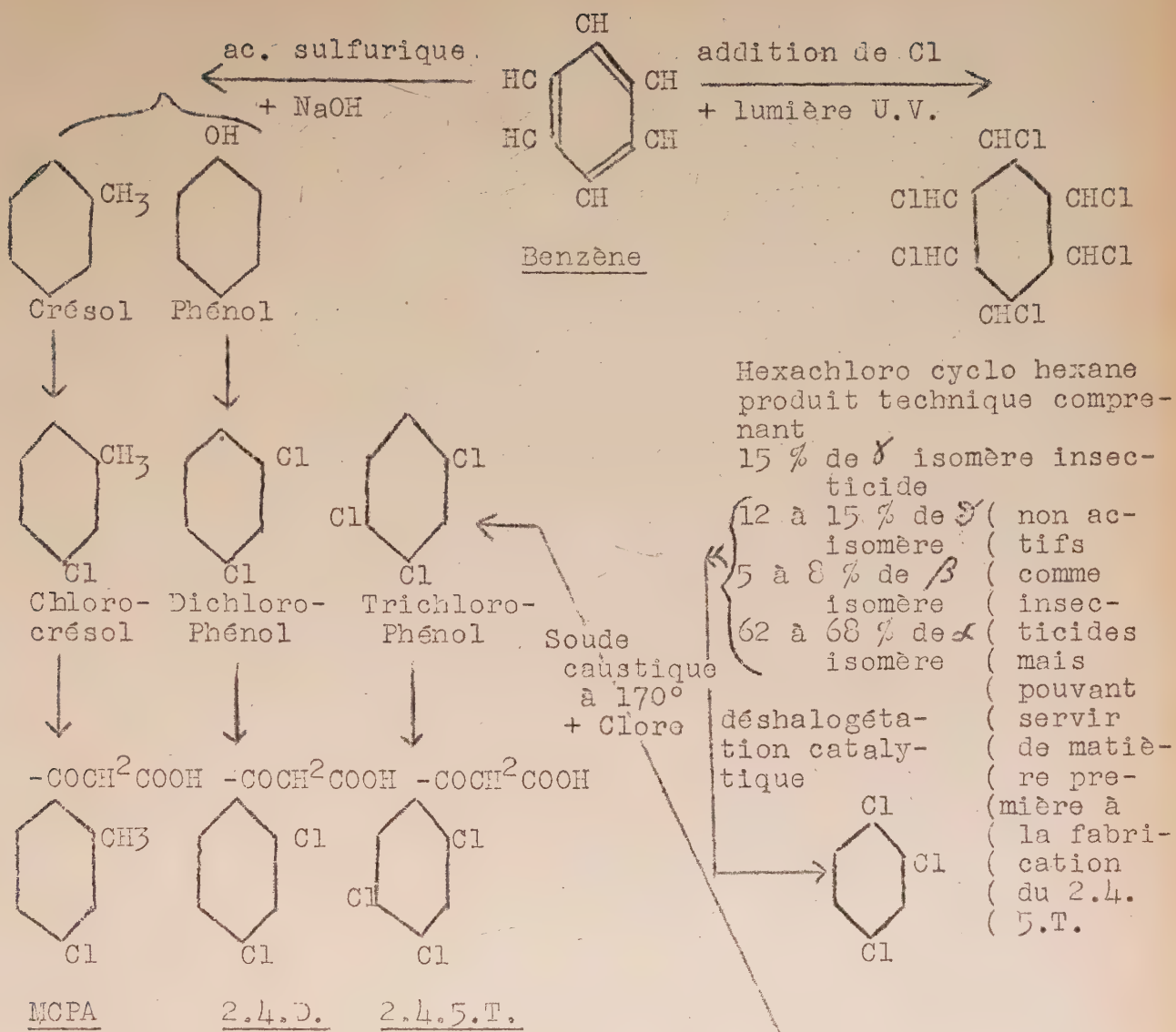
Nous n'entreprendrons pas ici de résumer ces études, cependant fort intéressantes. Nous signalerons simplement ce fait que dans la série des corps obtenus à partir de la formule générale de phénoxyacide :



seuls, les composés comprenant 2 atomes de carbone dans la chaîne latérale sont pourvus de propriétés hormonales et, par suite de l'exaltation de celles-ci, à doses fortes, de propriétés herbicides.

Il sera question dans les chapitre ultérieurs, des recherches du 2.4.D. dans les tissus animaux, le sérum, les excréments et le lait, nous précisons dès maintenant, dans ce chapitre de chimie, que le dosage biologique s'effectue par colorimétrie à l'aide de l'acide chromotropique comme réactif et lecture au spectrophotomètre (Swanson - 96 - Freed - 42 - Marquardt et Luce - 76). Quant au dichlorophénol, matière première de fabrication, on le caractérise comme tous les phénols dont le carbone para est libre, par la 2.6. dibromoquinone chlorimide (Truffert) et lecture au spectroscope.

.....



sous forme de sels de soude,
d'esters, de sels d'amine et
d'émulsions.

(1) aimablement communiqué par la maison : "La Quinoléine"

CHAPITRE II

A G R O N O M I E

Ce chapitre, comme celui de Chimie, sera volontairement très restreint, uniquement destiné à présenter en quelques lignes les principaux emplois des phénoxyacides et aussi à montrer le mode d'action du 2.4.D. et des produits voisins sur le métabolisme des plantes.

I - Emploi comme herbicides sélectifs -

Nous avons vu que ces corps étaient des héthéroauxines c'est-à-dire des substances de synthèse ayant une action hormonale comparable à celle des auxines (hormones végétales naturelles). A vrai dire, cette action hormonale est beaucoup plus importante à dose égale que celle des auxines naturelles. Des doses importantes, ont une action exagérée conduisant à une prolifération extraordinaire des plantes, la végétation prend des allures monstrueuses, la croissance est anarchique, conduisant à une élongation exagérée des cellules, à la formation de tumeurs multiples sur les tissus végétaux.

En outre, le corollaire de cette croissance démesurée est la diminution rapide des réserves de la plante et la mort par épuisement.

Ce qui fait l'originalité de ces corps, c'est leur action différente suivant les espèces végétales. Certaines d'entre elles étant très sensibles aux désherbants hormonaux, meurent avec de faibles doses, certaines autres résistant mieux, ne sont pas affectées par le produit aux doses dites herbicides.

Il se trouve par bonheur que les plantes les plus sensibles sont, pour la plupart, des mauvaises herbes, c'est là le point de départ de leur emploi comme herbicides sélectifs.

Le gros débouché des phénoxyacides est le désherbage des céréales. Presque toutes celles-ci sont résistantes au 2.4.D., alors que les chardons, les moutardes, les ravenelles et autres plantes adventices sont détruites par le produit.

Une simple pulvérisation sur le champ des céréales suffit à débarrasser la récolte de ses mauvaises herbes, alors qu'il fallait de nombreuses équipes d'"échardeurs" pour faire le même travail, il y a seulement quelques années.

On comprend le succès de ces produits auprès des agriculteurs, qui voient non seulement leur prix de revient diminuer, mais aussi leurs récoltes augmenter, car les substances nutritives du sol, sont, de cette façon, réservées uniquement aux plantes cultivées, alors qu'elles étaient en partie utilisées par les plantes nuisibles.

L'usage de ces herbicides hormonaux est cependant assez délicat, surtout en ce qui concerne la date du traitement et la dose à employer à l'hectare. Il faut en effet appliquer le 2.4.D. ou les autres herbicides au moment précis où les mau-

vaies herbes sont le plus sensibles et où le blé ou les autres céréales sont à un développement optimum pour résister aux produits, et bénéficier au maximum de la disparition des plantes adventices. Nous disons un mot de ces précautions, en fin de chapitre.

Une application assez paradoxale des désherbants est l'emploi dans le nettoyage des prairies. En effet, toutes les plantes ne donnent pas un fourrage d'aussi bonne qualité, et là encore, les agriculteurs trouvent un avantage à sélectionner chimiquement les herbes de leurs prairies. De la même façon que pour les céréales, les plantes recherchées pour leur qualité, bénéficient, au maximum, des substances nutritives du sol, ou des engrais et du fumier apportés artificiellement.

De plus, prolifèrent souvent dans les prairies des touffes d'arbustes ou de plantes lignifiées délaissées par le bétail, que les produits dits "débroussaillants" (mélange de 2.4.D. et de 2.4.5.T.) sont capables de détruire par arrosage spécial à la lance. Il en est de même pour les haies envahissantes ou les broussailles des sous-bois.

Les herbicides permettent en outre de débarrasser des herbes qui les envahissent les étangs, les cours d'eau ou les canaux d'irrigation, par simple pulvérisation à la surface de l'eau (21 - 73) ce dernier aspect est assez intéressant dans les régions tropicales où le désherbage des marais ou des marigots peut être un des temps de la lutte contre les parasites.

II - Emploi comme substances de croissance -

A faibles doses, ce sont les propriétés hormonales des phénoxyacides qui entrent en jeu. Leur action est alors comparable à celle des auxines naturelles en ce qui concerne la stimulation de la croissance, en longueur surtout. On peut obtenir des résultats remarquables, très intéressants au point de vue scientifique, et qui dépassent de beaucoup les possibilités de l'hormone naturelle, qui semble d'ailleurs borner son action à la plante jeune.

Avec les hétéroauxines, au contraire, la plante adulte bénéficie de cette action stimulante. C'est ainsi qu'on peut provoquer une accélération et une augmentation du développement de l'ensemble de l'organisme végétal ou bien une action plus localisée, une accélération de la floraison par exemple. On a pu obtenir des fruits parthénocarpiques - sans pépin -, la fécondation ayant eu lieu sans le concours du pollen (94). Dans le même ordre d'idées, on a pu forcer la maturité des fruits et obtenir ainsi des récoltes précoces. La chute des fruits verts est entravée par traitement en temps opportun par les hormones de croissance. De même, on lutte efficacement contre les méfaits de la gelée sur les fruits (63, 64, 16, 28).

On a pu augmenter le pouvoir germinatif des graines, accélérer la prise des greffes, ou l'enracinement des boutures.

On voit toutes les possibilités de tels corps chimiques et l'avenir qu'on peut en espérer.

Il faut savoir que la quantité de produits consommés en tant que substances de croissance est très minime. Cette utilisation sort à peine, encore actuellement, du domaine expérimental.

Aux Etats-Unis, on a cependant déjà obtenu des résultats pratiques intéressants, en particulier des fruits précoces et des fruits parthénocarpiques (oranges).

Il n'en reste pas moins que la grosse utilisation des phénoxyacides est le désherbage chimique des céréales et en second lieu, des prairies.

On utilise actuellement en France environ 500 tonnes de produits par an pour le désherbage, et 5 tonnes comme substances de croissance, soit cent fois moins.

C'est dire l'importance industrielle de ces corps et cela justifie l'intérêt de recherches toxicologiques à leur sujet et la mise au point sous le même opuscule, des données éparses dans la littérature médicale et scientifique mondiale.

III - Conséquences agronomiques du traitement des cultures par les phénoxyacides -

Nous distinguerons 2 ordres de conséquences, d'abord sur les plantes elles-mêmes, puis sur le sol supportant ces plantes.

a) Physio-pathologie végétale.

Les produits sont le plus souvent administrés par pulvérisation sur les parties aériennes des plantes. Les hétéro-

auxines pénètrent dans les tissus végétaux et sont véhiculées dans toute la plante jusqu'aux racines par la sève descendante. On a pu, par attouchement en un point précis d'une feuille, provoquer la mort de la plante toute entière. C'est ce que M. Beal (17) a appelé l'effet "télémorphique" des désherbants.

Une autre technique d'administration consiste à mélanger le produit avec les engrais et à le répandre sur le sol, cette pratique assure un nettoyage radical du terrain pendant environ 6 mois (78), mais ne peut évidemment pas convenir à toutes les cultures.

Quelles sont maintenant les réactions de la plante après absorption du produit ?

A faibles doses, l'organisme végétal réagit par une activation de tous ces systèmes enzymatiques. Les phosphatases, les amylases et les peroxydases ont eu une action renforcée, alors que les lipases sont inactivées.

A forte dose, au contraire, on voit une inhibition de toutes les diastases, des phosphatases, en particulier (Ravazoni - 92). Ces troubles enzymatiques entraînent des modifications importantes des constituants de la plante :

Les hydrates de carbone, amidons et dextrines, en particulier, augmentent d'abord, aussitôt après le traitement, puis diminuent considérablement jusqu'à épuisement complet de la plante en ces constituants. Ces modifications s'opèrent dans un délai d'environ 3 semaines (Mitchell & Brown - 82). Un autre auteur, Loomis (75) arrive à des conclusions très voisines en

opérant sur le pissenlit, le plantin et le liseron. Les sucres passent de 47 % à 1 % alors que les sucres réducteurs eux, augmenteraient de 0,36 à 0,9 %. Il conclut que les hydrates de carbone seraient digérés à grande vitesse par activation considérable des phénomènes respiratoires qui seraient augmentés de 30 à 40 %.

Tukey et ses collaborateurs (104) ont montré aussi le départ de l'amidon de presque toutes les parties de la plante, surtout dans les zones de divisions les plus actives.

Les protéines, par contre, s'accumulent dans le blé soumis au traitement par le 2.4.D. comme l'ont montré de nombreux auteurs (37 - 53 - 69 - 62).

Une réaction habituelle des plantes au 2.4.D. est aussi un stockage de nitrates dans leurs tissus. Stahler (95) l'a bien montré sur les feuilles de betteraves à sucre où les nitrates passent d'un taux normal de 0,22 % à 4,5 % et même 8,77%. Il semble que ce comportement de l'organisme végétal ne soit pas spécial au traitement par les hormones de croissance, mais que des conditions anormales de croissance, tels que mauvais terrain, sécheresse exagérée, la plante réagirait par des troubles analogues (Bradley - 22 - Cook - 29 - Davidson - 31).

Les plantes dites résistantes au 2.4.D. ou aux produits voisins semblent réagir de la même façon, mais en restent à la phase initiale d'exagération des activités enzymatiques. Avec des doses plus fortes, on obtiendrait la 2ème phase : l'épuisement des réserves de la plante et sa mort.

Certains végétaux de culture, comme la vigne, les tomates et les haricots, sont extrêmement sensibles aux produits hormonaux et meurent après absorption de doses infimes de 2.4.D. par exemple. On a pu voir des traces de produits entraînées par le vent, aller ravager des vignobles distants parfois de plusieurs kilomètres.

Ces constatations ont conduit à chercher des remèdes à des doses excessives de produit ou à des accidents tels que celui que nous relations ci-dessus. On s'est ainsi aperçu que l'administration de fortes doses de nitrate de potassium non seulement annulait l'action maléfique du 2.4.D., mais encore devenait un puissant stimulant de la plante (Dufrenoy - 32), comme si celle-ci avait besoin d'un surcroît de nourriture pour satisfaire à l'exagération métabolique suscitée par le traitement hormonal.

Le même auteur donne un produit à action vitaminique, le chlorhydrate de 2 méthyl. 4. amino.1.naphtol, ou vitamine K. 5. (vitamine K. hydrosoluble) comme phytomédicament pour lutter contre les effets du 2.4.D. L'administration simultanée à poids égal de 2.4.D. et de vitamine K.5. inhibe les effets de l'herbicide (Dufrenoy - 33).

b) Persistance des produits dans le sol.

Il est important pour l'agriculteur de savoir pendant combien de temps les effets d'un traitement vont se faire sentir.

La persistance dans le sol est variable avec les conditions d'application, avec la nature du terrain et les conditions météorologiques; elle peut aller de 15 jours à 4 mois.

Le 2.4.D. persiste plus longtemps dans les sols lourds que dans les sols légers, plus longtemps également dans les sols froids et secs que dans les terrains chauds et humides, dans les sols alcalins que dans les sols acides (14).

Dans des conditions favorables, on peut semer des céréales 30 jours après le traitement.

Le 2.4.5.T. et le M.C.P.A. semblent persister plus longtemps que le 2.4.D.

La disparition du produit semble due à la fois à l'entraînement par les pluies, le ruissellement et à la destruction par les bactéries du sol (Simonet - 93); de toute manière, l'humidité et la chaleur influencent ces 2 processus d'épuration du terrain.

IV - Précautions à prendre du point de vue agronomique -

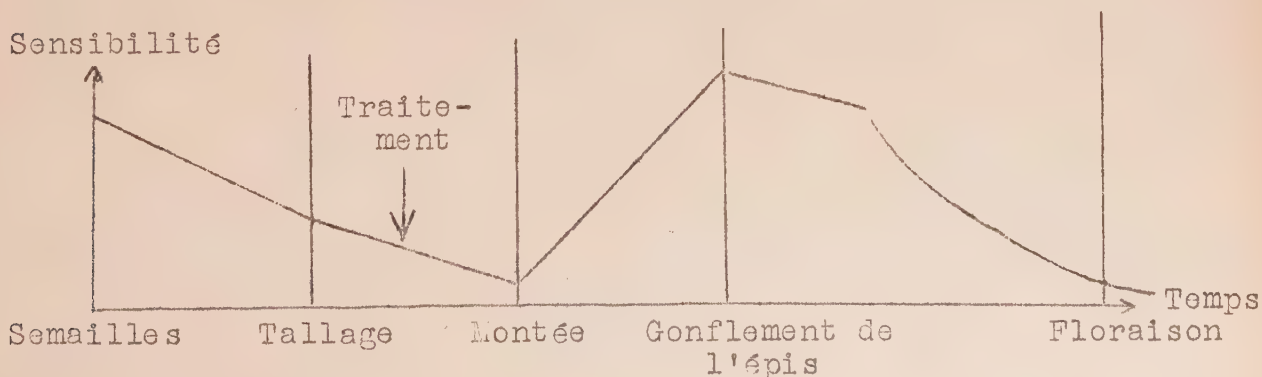
Avant d'entreprendre un traitement par les herbicides hormonaux, il conviendra donc de s'entourer d'un certain nombre de précautions, dont une préliminaire et indispensable : s'assurer que la culture que l'on veut traiter n'est pas sensible au 2.4.D., et d'autre part, se faire une idée de l'espèce prédominante des mauvaises herbes qui souillent cette culture pour appliquer des doses convenables.

Il existe des listes de plantes sensibles publiées par les services techniques des maisons de fabrication des produits désherbants. La revue bibliographique sur les herbicides hormonaux, éditée par le service d'études et de documentation techni-

ques de la S.E.C.P.I.A. (14) publie une liste de 300 plantes étudiées quant à leur sensibilité aux différents herbicides, et en particulier aux phénoxyacides.

Les mauvaises herbes sont classées suivant leur sensibilité en "très sensible", "sensible", "modérément sensible", et "résistante", et les fabricants ont préparé des produits variés composés de sels de sodium, d'ester ou de sels d'amine, dont ils donnent les doses adaptées à tous les cas. Ces doses varient entre un demi-kilog et un kilog à l'hectare pour les cas ordinaires. Pour le débroussaillage, les doses sont très supérieures allant jusqu'à 8 kilogs à l'hectare.

Un des grands spécialistes du désherbage chimique, Pierre CHOUARD, Professeur au Conservatoire des Arts & Métiers, lors d'une conférence faite à l'Institut agronomique, affirmait que l'on pouvait diminuer les doses habituellement admises en appliquant le traitement d'une façon plus précise, en particulier quant à l'époque de l'opération par rapport au développement respectif des plantes cultivées et des mauvaises herbes. Il donnait une courbe de la sensibilité du blé au 2.4.D. aux différentes périodes de son développement, sur laquelle il est facile de fixer le moment optimum pour pratiquer le traitement. Nous reproduisons ici cette courbe :



On voit que le traitement doit être effectué entre le "tallage" et la "montée", car à ce moment, le blé est très peu sensible alors que les herbes sont encore au stade herbacé, donc très vulnérables.

Le choix du temps par lequel effectuer la pulvérisation est aussi très important. Il semble qu'il faille éviter surtout les journées où le vent est fort, car les poudres et les brouillards de produits peuvent dériver vers des cultures sensibles et y causer des dégâts considérables (11).

Il faut pour que le traitement atteigne le maximum d'efficacité, que le sol soit très humide, jusqu'à 30 % d'humidité, car les végétaux ont besoin d'eau pour assurer le prodigieux surcroît de développement que leur demande le traitement.

La température doit être entre 10 et 20°, car l'activité du 2.4.D. augmente avec la chaleur (14).

La pluie est peu gênante avec les produits actuels, dans lesquels les principes actifs sont dissous dans des corps dits "mouillants" et émulsionnés dans l'huile minérale. Dans ces conditions, le maximum de l'action herbicide du produit est réalisée en quelques minutes, si bien qu'une pluie peut laver les plantes une demi-heure après la pulvérisation sans diminuer l'efficacité de celle-ci (CHOUARD). D'autant moins que les solvants, tels que le "carbowax", augmentent l'activité du 2.4.D. (83)

Il convient d'employer pour les pulvérisations, des appareils à faible pression et à jets spécialement étudiés, et réglés à faible hauteur du sol pour éviter le plus possible l'envol par le vent des gouttellettes de produits (11).

Les firmes de fabrication délivrent avec leurs produits, des fiches techniques parfaitement étudiées, où tous les conseils d'emploi sont soigneusement détaillés. Il suffit aux agriculteurs de suivre ce mode d'emploi pour éviter toute erreur du point de vue strictement agronomique et aussi pour diminuer considérablement les risques d'intoxication par les produits comme nous le verrons plus loin.

On a remarqué que certaines plantes laissées de côté par le bétail parce que toxiques ou sans valeur nutritive, étaient, après traitement par le 2.4.D., recherchées par les animaux et broutées avec avidité. On a pu voir de ce fait des empoisonnements d'animaux par des plantes toxiques. Il convient donc, pour éviter ce grave inconvénient, d'observer un certain délai avant de remettre une prairie en pâture, de manière que les plantes soient complètement mortes et dessechées et n'attirent plus le bétail (95).

Par ailleurs, on a vu que certaines espèces végétales accumulaient des nitrates sous l'effet du traitement, or les ruminants transforment ces nitrates en nitrites par les micro-organismes contenus dans leur panse, et les nitrites sont toxiques. Ils entraînent la formation de méthémoglobines et les animaux meurent d'asphyxie tissulaire. (95 & 56).

Ceci doit inciter à observer le délai nécessaire à la dessiccation des plantes traitées par 2.4.D.

De plus, les betteraves employées comme fourrage ne devront jamais être traitées par les désherbants phénoxyacétiques, car elles accumulent plus particulièrement d'énormes

quantités de nitrates, quelquefois même en dehors de tout traitement hormonal (56).

Telles sont les quelques notions agronomiques qu'il nous a paru indispensable de relater pour avoir une idée assez complète des produits que nous nous proposons d'étudier maintenant, du point de vue toxicologique et médical.

CHAPITRE III

TOXICOLOGIE

Nous sommes donc en présence d'un produit ou plutôt d'une série de produits, qui, du point de vue technique, répondent parfaitement à leur but.

Nous avons vu leur action sur l'organisme végétal.

Abordons l'étude de leur répercussion sur les organismes animaux et humains.

Nous examinerons dans ce chapitre uniquement les faits expérimentaux relatés dans la presse médicale, scientifique ou agronomique des pays étrangers, anglo-saxons surtout, mais aussi belges et italiens, et dans les publications françaises.

Nous consignerons également ici les résultats que des chercheurs français ont bien voulu nous confier.

Nous avons consulté pour cela des médecins, des agronomes, des pharmaciens et des vétérinaires.

Nous étudierons la toxicité aiguë et chronique du 2.4.D. et des produits voisins, 2.4.5.T. et M.C.P.A., dans des expériences faites d'abord aux laboratoires, puis dans les champs soumettant ainsi les animaux aux produits appliqués aux doses et dans les conditions habituelles d'emploi.

Puis nous ferons de même pour les phénols et les phénols chlorés, en particulier, le dichlorophénol, qui, nous l'avons vu, est une étape importante de la fabrication.

Nous exposerons les quelques rares expériences humaines réalisées. Enfin, nous ferons une synthèse de tous ces faits et nous essayerons d'en tirer quelques conclusions.

A) - ANALYSE DES FAITS

I - Les Expériences de laboratoire -

1) Les acides phénoxyacétiques chlorés 2.4.D., 2.4.5.T. M.C.A.P. -

a) Etude de la toxicité aiguë (1)

== Edwin V. HILL et Harold CARLISLE (50) ont poursuivi de Décembre 1944 à Juin 1945 une recherche d'une rigueur scientifique remarquable portant sur 450 souris blanches, 150 rats blancs, 125 cobayes, 70 lapins et 3 singes, qu'ils ont placés dans des conditions bien déterminées au cours de 17 expériences différentes que nous résumerons de la façon suivante :

Dans toutes les espèces, une injection intra-veineuse de 400 mg/Kg de 2.4. dichlorophénoxyacétate de sodium dissous dans l'eau entraîne la mort subite de 50 % des animaux par fibrillation ventriculaire aiguë, ceux qui survivent à cet épisode suraigu meurent entre quelques heures et 3 jours, avec des troubles frappant les muscles squelettiques, réalisant un tableau clinique de myotonie (nous retrouverons d'ailleurs ultérieurement ces signes dans l'observation d'un autre chercheur).

(1) Nous exposerons les faits dans l'ordre chronologique.

Chez les petits animaux apparaît rapidement une raideur des extrémités puis une incoordination musculaire, et une paralysie du train arrière. Du point de vue comportement, les animaux paraissent somnoler, cet état faisant place à la stupeur, puis au coma, la mort survenant au cours de celui-ci.

Les auteurs précisent qu'ils observent toujours les mêmes signes, quel que soit le mode d'administration.

Chez le singe, l'absorption par la bouche d'une quantité importante de produit, 1 g. à 1 g,50 soit 428 mg./Kg, entraîne des nausées et des vomissements, alors qu'une dose moitié moindre, 214 mg./Kg est supportée sans aucun trouble. Il faut remarquer que l'injection intra-péritonéale chez le singe entraîne 2 heures après, les mêmes signes que chez le lapin ou presque: nausées, vomissements, raideur des jambes, incoordination musculaire, léthargie, tête pendante, ptosis des paupières, mais qu'au bout de 48 heures, ils disparaissent et qu'en 5 jours, l'animal redevient normal.

Rappelons que toutes les expériences ci-dessus ont été faites avec le sel de sodium du 2.4.D. Il faut noter que des résultats identiques ont été obtenus avec l'acide 2.4.D. pur, son sel d'ammonium ou avec le produit brut livré dans le commerce.

Nous donnerons maintenant les doses léthales pour 50 % des animaux (D.L.50) et les doses maxima tolérées (D.M.T.) pour le sel de sodium du 2.4.D. :

.....

Espèces	Voie d'administrat.	D.L. 50 en mg./Kg	D.M.T. en mg./Kg
souris blanche	S.G.	375	125
	I.P.	375	125
Cobaye	S.G.	1.000	333
	I.P.	666	333
Lapin	S.C.	800	200
	I.P.	400	200
	I.V.	400	200
Rat blanc	S.G.	666	333
	I.P.	666	166
Singe	S.G.	-	214
	I.P.	-	428

S.G. = sonde gastrique
I.P. = intra-péritonéale
I.V. = intra-veineuse

Dans une autre série d'expériences, les mêmes auteurs ont dissout le 2.4.D. dans du tributyl-phosphate (T.B.P.) lequel est ensuite mélangé en toute proportion dans l'huile. Ils ont administré cette mixture au rat et au cobaye. Ils se sont aperçus que le solvant était très toxique, à tel point que les solutions les moins concentrées en 2.4.D. étaient les plus toxiques pour les animaux.

Une solution à 1 % de 2.4.D. renfermant le 1/5 de la dose tolérée de 2.4.D. pur entraîne la mort de tous les rats en expérience, alors qu'avec une solution à 4 % de 2.4.D., on ne relève que quelques morts occasionnelles. Le tableau suivant montre bien la toxicité du support et la relative bénignité du 2.4.D.

Toxicité du 2.4.D. dans le mélange tributyl-phosphate plus huile comme solvant :

Espèces	Pourcentage de 2.4.D.	Quantité de 2.4.D. ingérée	Volume du solvant	Mortalité en propor. d'animaux employés
<u>Rat blanc</u> (1)	huile + TPB à 2 %	0	5 ml	4/4
	huile (contrôle)	0	5 ml	4/4
	1 % de 2.4.D.	10 mg	1 ml	2/4
	1 % "	25 mg	2,5 ml	3/4
	1 %	50 mg	5 ml	4/4
DMT en sol. aqueuse	1 %	100	10 ml	4/4
<u>Cobaye</u>	huile + TPB à 8 %	0	2,5 ml	1/4
	huile (contrôle)	0	2,5 ml	0/4
	4 %	25 mg	0,615 ml	0/4
	4 %	50 mg	1,25 ml	0/4
	4 %	100 mg	2,5 ml	1/4
DMT en sol. aqueuse	4 %	200 mg	5 ml	4/4
	4 %	300 mg	7,5 ml	4/4

D.M.T. = dose maxima tolérée en solution aqueuse

(1) noter la toxicité de l'huile minérale pour le rat.

Il en est de même pour le n. butyl-alcool qui joue le même rôle que le T.B.P. et dont la toxicité est très voisine.

Ces expériences n'ont pas une portée pratique très grande, car le tributyl-phosphate n'est pas employé industriellement. L'huile minérale par contre, est le solvant habituel des esters du 2.4.D. et sa toxicité n'est pas négligeable, comme le met en évidence le tableau précédent.

Ces travaux ont cependant le mérite d'attirer l'attention sur le rôle des solvants dans les intoxications, rôle sur lequel nous reviendrons plus loin.

Les auteurs entreprennent ensuite une étude minutieuse de l'intoxication du chien, étalée sur quelques jours.

Il convient de consacrer à ce travail une attention toute particulière, en raison de la précision des observations et du nombre des examens pratiqués.

Premier essai : sur les chiens N° 1 et N° 2

Ces animaux reçoivent en injection intra-veineuse 100 mg/Kg de poids de sel sodique de 2.4.D. tous les 2 jours. Bientôt apparaissent les premiers signes qui sont d'ordre neurologique, démarche instable, raideur et extension des extrémités des membres.

Le 2ème jour après l'injection, les 2 chiens sont léthargiques et ne se lèvent que si on les y oblige, cependant, les réflexes tendineux existent, la pupille réagit, mais le réflexe cornéen est aboli chez le chien N° 1, il persiste chez le chien N° 2. La mort survient le 3ème jour pour le premier, et le 2ème jour pour le second.

Deuxième essai : sur les chiens N° 3 et N° 4

chez qui on se propose d'injecter 200 mg/Kg en I.V. tous les jours.

Les 2 chiens meurent le 2ème jour après passage par un état semi-comateux. Les pupilles ne réagissent pas à la lumière et les réflexes cornéens sont absents ou très paresseux.

La numération globulaire subit des changements très marqués.

Chez le chien N° 3 - les polynucléaires passent de 13.000 avant le traitement à 1.400 le lendemain,

- les lymphocytes passent de 3.800 à 800.

Chez le chien n° 4 - les polynucléaires subissent peu de changement,

- les lymphocytes passent de 5.000 à 2.200.

Troisième essai : sur le chien N° 6

une injection intra-veineuse de 25 mg/Kg chaque jour pendant 6 jours.

Le 2ème jour : apparition d'un suintement hémorragique des gencives et du collet des dents qui ne s'aggrave pas.

Le 5ème jour : après la fin des injections, apparition d'ulcères de décubitus sur les pattes de devant et la cuisse droite qui prennent un caractère térébrant et s'infectent. Cet animal ne présente pas de neutropénie ni de lymphopénie. On le sacrifie le 9ème jour.

Quatrième essai : sur les chiens N° 7 et N° 8

Injection I.V. de 50 mg/Kg tous les jours.

Chien N° 7 - Nécrose des gencives à droite et à gauche sur la mâchoire inférieure, suintement hémorragique sur le reste des gencives. La nécrose s'étend au plancher de la bouche et la muqueuse buccale; elle laisse voir le maxillaire inférieur.

Le 14ème jour apparaissent des ulcères de decubitus aux extrémités. L'animal est sacrifié le 16ème jour, alors que la température rectale s'élève pour la première fois depuis le début de l'essai.

Au point de vue sanguin :

- les polynucléaires sont peu altérés
- les lymphocytes passent de 2.600 à 1.100.

Chien N° 8 - Après la 3ème injection, se développent une léthargie, un demi-coma, et la mort survient le 3ème jour.

La veille, étaient apparues une conjonctivite et une rosée sanglante aux gencives.

Les troubles neurologiques déjà observés se retrouvent ici, avec une instabilité de la démarche et un tremblement des gros muscles aux extrémités, après un exercice modéré. Les reflexes profonds, par contre, sont normaux, mais le sphincter anal est relâché.

La formule sanguine est très altérée :

- les polynucléaires passent de 6.000 à 2.500
- les lymphocytes passent de 3.500 à 200
- les plaquettes de 323.000 à 138.000

Par ailleurs, chez tous ces animaux, une légère diminution des globules rouges et de l'hémoglobine se manifeste et du point de vue humoral, une augmentation de la portion non protéique du plasma, mais pas de variation des protéines totales. Les auteurs signalent une augmentation de l'azote uréique.

En conclusion, cette intoxication subaiguë met en évidence

- d'abord, une certaine accumulation du produit administré à des doses subléthales,
- ensuite, des troubles tels que les ulcères de décubitus ou la nécrose des gencives, qui n'avaient pas le temps de se produire dans l'intoxication aiguë.

- Nous croyons utile d'attirer l'attention sur les troubles sanguins à type de leucopénie, et sur les troubles hémorragiques, qui semblent en rapport avec un hypoplaquettose, chez un des chiens en expérience tout au moins.

A l'examen anatomo-pathologique, les auteurs remarquent un certain nombre de lésions intéressantes. D'une façon générale, existe une congestion des viscères. Les reins, en particulier, sont augmentés de volume. A la coupe, le parenchyme bombe hors de la capsule, le cortex est difficilement différencié de la médullaire.

A l'examen histologique, l'épithélium des tubes contournés proximaux est gonflé, hypertrophié et ferme complètement la lumière des tubes. Quelques cellules sont éclatées et laissent échapper le cytoplasme et le noyau qui forment des débris acidophiles. Les glomérules et les vaisseaux sanguins, par contre, ne sont pas touchés.

Dans les poumons, quelques taches d'oedème pulmonaire et d'hémorragie alvéolaire parsèment le parenchyme.

La moelle osseuse paraît légèrement hyperplasiée.

Les ganglions lymphatiques et la rate sont augmentés de volume chez plusieurs animaux.

Alors que chez les autres animaux, le parenchyme hépatique est tout à fait normal, le foie des chiens qui ont subi une intoxication prolongée à des doses relativement importantes est très altéré. Il existe, en effet, une dégénérescence centrolobulaire avec atrophie et lyse des cellules parenchymateuses

autour des veines centrales, et une congestion et dilatation des capillaires paracentraux. Le tout réalisant une nécrobiose d'évolution rapide.

Le rein semble moins souffrir de l'administration prolongée de dose moindre que d'une seule dose massive.

Chez un chien ayant reçu 400 mg/Kg de 2.4.D., l'épithélium tubulaire présente les mêmes lésions que dans la néphrite mercurielle. Par ailleurs, aux grosses doses, on trouve une nécrose lymphoïde frappant les ganglions, le thymus et la rate.

== En 1946, deux auteurs français, Melle L. ARVY et M. GABE (15) travaillant au laboratoire d'anatomie et d'histologie comparées de la Sorbonne, devant l'emploi à grande échelle des désherbants, se sont intéressés aux risques possibles d'intoxication par ces produits.

Ils ont expérimenté le 2.4. dichlorophénoxyacétate de sodium sur la souris albinos, à la dose de 200 gamma par jour en injection sous-cutanée d'une solution aqueuse à 0,5 %, ce qui représente environ 12 mg/Kg de poids vif.

En quelques jours, les souris deviennent apathiques, inertes, des troubles de la motricité des membres inférieurs apparaissent ainsi que des paresthésies.

Deux souris sur 6 meurent en 7 jours, 2 autres meurent en 5 semaines et les 2 dernières restent vivantes au bout de 8 semaines, en ayant pris du poids.

Les auteurs concluent à un état général très altéré et à un net amaigrissement.

Nous pensons qu'on ne peut être aussi catégorique, car à la lecture des résultats, nous pouvons observer que les 2 souris mortes en 1 semaine avaient maigri de 2 et 5 grammes, que des 2 souris mortes en 5 semaines, l'une avait perdu 1 gramme, l'autre avait conservé son poids initial, enfin que les 2 animaux survivant après 8 semaines ont grossi de 5 gr. pour l'un et 2 gr. pour l'autre.

C'est souligner les très grandes variations de la susceptibilité individuelle même au sein d'un groupe aussi homogène que possible, quant à l'espèce, à l'âge et à la dose de produit.

Quant aux troubles sanguins, ils sont peu importants pour ces auteurs, et c'est le myélogramme qui serait le plus altéré, avec une réaction intense des granulocytes, une diminution des lymphocytes et une augmentation des mégacaryocytes. Nous donnons ci-dessous le myélogramme de 2 souris traitées pendant 7 jours par 12 mg/Kg de 2.4.D. :

.....

Cellules	1ère souris	2ème souris	Témoin du même âge
Leucoblastes	<u>2,2</u>	<u>3,5</u>	1,1
Promyélocytes	<u>4</u>	<u>4,3</u>	1,9
Myélocytes neutrophiles	10,3	10,4	10,0
" éosinophiles	0,5	0,8	1,5
Métamyélocytes neutrophiles	2,1	0,5	2,0
" éosinophiles	<u>1,5</u>	<u>2</u>	0,4
Lymphocytes	<u>5</u>	<u>4,7</u>	2,5
Monocytes	1	1,1	0,5
Plasmocytes	0,7	0,8	0,3
Mégacaryocytes	<u>1,7</u>	<u>2</u>	0,4
Proérythrocytes	<u>3</u>	<u>3</u>	1,0
Macroblastés	10,9	5,5	10,2
Normoblastes	14	26	25,0

L'anatomie pathologique montre une rate petite et exsangue, les corpuscules de Malpighi sont diminués de volume, les sinus sont vides. Le réticulum est plus dense avec augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres argyrophiles et de la pulpe.

Les ganglions ne sont pas trouvés changés lors de l'administration de doses fortes pendant un temps court.

Le foie est lésé rapidement par des doses fortes de 10 mg/Kg.

Les lésions sont faites de surcharge graisseuse centro-lobulaire très importante, s'accompagnant de troubles fonctionnels.

Les glandes endocrines ne sont pas touchées sans toutefois les surrénales dont la corticale diminue d'épaisseur surtout les couches glomérulaire et réticulée.

Les fortes doses entraînent quelques infiltrats péri-vasculaires discrets dans la moelle dorso-lombaire.

== La même année, Bucher (25) administre par les voies sous-cutanée, intra-péritonéale et intra-veineuse, une solution de 2.4.D. à 1 % dans du sérum physiologique à différents animaux et conclue à la même action par ces 3 voies différentes.

Il fixe la dose létale 50 à 200 mg/Kg pour les animaux de laboratoire, souris, rats, lapins et chiens. Il affirme la non toxicité par os pour l'homme et les animaux.

Lorsqu'il injecte 150 à 200 mg/Kg chez les mêmes animaux, il observe de la myotonie pendant 8 à 24 heures.

Les animaux cessent toute activité spontanée, les membres s'étendent, par instant, ils sont en proie à des contractures entraînant de l'opisthotonos. Tous ces troubles se calment lorsqu'on force les sujets à l'exercice et s'exagèrent lors du repos. Une chiquenaude sur un membre entraîne un spasme musculaire et localement, une nodosité dure.

L'auteur pense que tous ces signes réalisent un tableau de myotonie clinique, qu'il a vérifié par l'électromyographie.

Aux doses supérieures, de 250 à 350 mg/Kg, les animaux sont d'abord victimes de myotonie, la queue devient raide, bientôt apparaît une paresse à se bouger. Petit à petit, ces signes font place à une inertie totale puis au coma, la mort ne tarde pas à survenir. Dans quelques cas, la souris récupère en 8 à 12 heures et guérit sans séquelles.

A la dissection des souris, on trouve un aspect noir et bigarré des organes, foie, rein et rate.

La partie supérieure de l'intestin est remplie de bile colorée et parfois de quelques traces de sang.

Le rectum est plein de fèces durs et secs.

La vessie est pleine.

Les vaisseaux des poumons, du foie et des reins sont largement dilatés.

== Les poissons ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux dont ceux publiés en Décembre 1946 par W.E. HARRISSON et Ew. REES (52).

Ces chercheurs ont déterminé la dose létale 50 pour 3 espèces différentes

- 2.000 p.p.m. (1) pour le cyprin et le poisson-chat
- 1.000 p.p.m. pour le poisson-lune.

Ces concentrations représentent des doses très supérieures à celles atteintes dans la pratique du désherbage des étangs et cours d'eau par le 2.4.D., opération où la concentration dépasse rarement 1 ou 2 p.p.m.

(1) p.p.m. = parties par million.

== I.E. KING et W.T. PENFOUND (66) pensent que 100 p.p.m. est une proportion légèrement toxique pour la brème et la perche.

== Le professeur TRUHAUT de la Faculté de Pharmacie de Paris, nous a donné, lors d'une de nos visites, le résultat de quelques essais sur la souris pratiqués en 1949 au laboratoire de Toxicologie de la Faculté; le tableau suivant résume les conclusions de ces travaux :

Dose en mg/Kg	Survies par rapport au nombre d'animaux en expérience
1.000	0/5
750	0/10
500	2/10
375	9/10

L'administration a eu lieu par voie sous-cutanée. L'auteur conclue à une dose létale 50 comprise entre 375 et 500 mg/Kg.

Il précise de plus que le produit technique livré au commerce présente approximativement la même toxicité.

== P. THIERRY, Directeur du Laboratoire de Recherches du Service Vétérinaire du Service de l'Agriculture, Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, intoxique un cobaye avec 3 grammes de 2.4.D.; l'animal meurt, étant donnée la dose énorme que cela représente, environ 10.000 mg/Kg.

Une génisse de 180 Kg. qui absorbe 20 gr. puis 40 gr. de 2.4.D. présente des troubles digestifs importants, mais ne meurt pas. Il nous paraît intéressant, à la lumière de ces faits, de souligner encore les grandes différences dans la susceptibilité individuelle. En absorbant 40 gr. de 2.4.D., soit 222 mg/Kg, cette génisse de 180 Kg. approche de la dose létale 50 la plus basse, celle de la souris (280 mg/Kg pour Bucher) et ne présente que des troubles bénins.

== En Janvier 1951, paraissaient des extraits de la correspondance de 2.J. LEHMAN (47), Chef de la Division de Pharmacologie de la Food and Drug administration des U.S.A., où LEHMAN relate que le cobaye meurt après absorption orale d'une dose de 2.4.D. correspondant à 320 mg/Kg, et le rat avec une dose de 500 mg/Kg. Ce sont là des chiffres assez voisins des conclusions de HILL et CARLISLE (déjà cités).

La pénétration cutanée semble influencée par le véhicule dans lequel le produit est dissous, ainsi une préparation de 15 % de sel de sodium de 2.4.D. dans 85 % de solvant inerte, s'est montrée tout à fait toxique pour l'animal, alors que l'acide pur ou son sel d'ammonium se sont révélés beaucoup moins toxiques.

A la même époque, LEHMAN écrivait que l'acide 2.4.5. trichlorophénoxyacétique (2.4.5.T.) avait à peu près la même toxicité que le 2.4.D., mais que son action sur la peau n'était pas encore étudiée.

== R.L. BOUCHET, C. DENINGER et L. DUMONT (21) ont pu en aquarium, déterminer la toxicité pour le 2.4.D. de différents poissons, carpe, tanche, perche, gardon. Ils pensent que des concentrations de 1 à 2 pour 1.000 sont toxiques.

== A la fin de l'année 1951, en Novembre et Décembre, J. GUILHON (49 & 50), Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, publie les résultats de ses recherches sur l'intoxication des abeilles par le 2.4.D. et le M.C.P.A.

Il n'a pas trouvé de toxicité par contact de l'insecte avec les produits, même avec des doses doubles de celles normalement employées. Par contre, l'ingestion dans un sirop de miel à 50 % de 2.4.D. ou de M.C.P.A. aux doses normales d'emploi, entraîne la mort des sujets à l'étude en 24 heures pour 25 à 50 % d'entre eux et des autres en 3 à 4 jours.

L'auteur a même pu abaisser la dose jusqu'à une quantité 3 fois moindre avec le même résultat et 6 fois moindre avec des résultats retardés de 2 à 3 jours. Des quantités 20 fois plus petites sont supportées sans aucun trouble.

Il note par ailleurs que la température ambiante influence la toxicité, les produits sont plus dangereux en plein été; outre les butineuses, le 2.4.D. intoxiquerait la reine et les larves par le miel et le pollen souillés, ramenés à la ruche, de sorte qu'on assisterait rapidement à la perte de toute la colonie. De plus, le miel susceptible d'être récolté par l'apiculteur contiendrait du 2.4.D. ou du M.C.P.A. en quantité importante; les butineuses (20.000) d'une ruche pouvant stocker à elles toutes, chaque jour, environ 200 gr. de produit.

Ces travaux sont, comme on peut le voir, d'une importance considérable, mais nous pensons devoir en discuter les conclusions à la lumière d'autres études et de conseils d'apiculteurs éminents que nous avons consultés. Il conviendra vraisemblablement d'en modérer les affirmations. Nous reviendrons sur ce sujet, en fin de chapitre, à propos de la discussion des frais d'expérience.

== Nous avons recueilli auprès de M. GIBAN, Chef du Laboratoire des Vertébrés du Centre National de Recherche agronomique de Versailles, des renseignements très intéressants et, en particulier, les résultats d'essais effectués sur le lapin en Février 1952.

Nous tenons à souligner l'accueil extrêmement sympathique que M. GIBAN nous a réservé, et nous tenons à le remercier de nous avoir confié ces travaux qui n'étaient pas encore publiés à l'époque.

Il s'agit d'intoxication aiguë, par ingestion forcée à l'aide de la sonde œsophagienne, après 48 heures de jeûne. Nous donnons un tableau des résultats obtenus, où les doses sont toutes exprimées en mg/Kg d'acide 2.4.D., quel que soit le produit employé (sels ou ester, etc...).

N'ont été retenus que les animaux ayant supporté l'opération de gavage par sonde; en effet, 3 ou 4 sujets ont eu des mouvements de régurgitation et ont été foudroyés par irruption de produit dans les poumons. Les animaux sacrifiés étaient dans un état laissant supposer leur mort à brève échéance.

Produits	Doses	Résultats
Sel de Sodium du 2.4.D.	438	Mort en 2 jours
	340	Sacrifié le 6ème jour
	300	Survie
Alkanolamine (triéthanolamine) du 2.4.D.	500	Mort en 2 jours
	400	Mort en 3 jours
	300	Survie
Ester éthylique du 2.4.D.	500	Mort en 15 minutes
	300	Mort en 4 jours
	300	Mort en 1 heure 3/4
	200	Survie
	200	Sacrifié le 4ème jour
	100	Survie
Produit dit : "debroussaillant" 1/3 de 2.4.5.T. 1/3 de 2.4.D.	500	Mort en 2 jours
	400	Mort en 3 jours
	300	Mort en 5 jours
	200	Mort en 5 jours
	200	Survie
	100	Survie
	100	Survie

De ces résultats, nous pouvons déduire une dose minima mortelle pour le lapin comprise entre 300 et 340 mg/Kg pour le sel de sodium et la triéthanolamine, avec peut-être une toxicité

un peu plus forte pour le sel de sodium. L'ester éthylique et le produit dit "débroussaillant" (1/3 de 2.4.5.T. et 2/3 de 2.4.D.) semblent avoir tous deux la même toxicité, mais être notablement plus nocifs que les 2 premiers produits. La dose minima mortelle se situant aux environs de 200 mg/kg de poids vif.

Il faut noter à ce propos que le sel de sodium et la triéthanolamine sont solubles dans l'eau, alors que l'ester est soluble dans l'huile minérale. C'est là une constatation générale en toxicologie que les produits solubles dans les huiles sont plus toxiques par ingestion et aussi en pénétration que les produits solubles dans l'eau.

Des 19 animaux observés par GIBAN, les 7 qui ont survécu n'ont présenté aucune manifestation anormale, mais parmi les 12 autres, tous ont eu des troubles d'ordre neurologique, 7 sur 12 ont eu le train arrière paralysé : les pattes étaient raides et ne pouvaient plus supporter l'animal debout, une autre fois, on a remarqué une raideur des pattes avant. De plus, 3 fois sur 12, il existait une rétention vésicale et intestinale importante, que nous pensons pouvoir associer aux paralysies et rattacher à une atteinte médulaire.

Par ailleurs, les lapins sont apathiques, prostrés, couchés sur le flanc, répondant mal aux excitations extérieures; chez quelques uns, on note une salivation abondante, chez d'autres, les yeux sont vitreux ou sont le siège d'un écoulement lacrymal.

Un des sujets urine du sang et chez celui-ci, l'autopsie montre un hématome de la base des reins, avec décoloration

des parties supérieures. Le protocole d'autopsie signale "circulation du sang vraisemblablement atteinte".

En effet, une décoloration du coeur et de l'oreillette en particulier, une décoloration du foie, semblent en témoigner, peut-être s'agit-il d'un collapsus généralisé.

Le foie et la vésicule semblent souvent lésés, chez 4 lapins, la vésicule est distendue, gorgée de bile verte, le foie est congestionné. Deux fois existent des perforations de l'estomac avec une paroi "déliquescente", la tunique conjonctive partant en lambeaux. Au niveau des poumons, on trouve 5 fois une congestion importante, une fois une véritable hépatisation et 2 fois des tâches hémorragiques. Enfin, chez un des animaux ayant reçu du produit dans les bronches par régurgitation et expulsion de la sonde oesophagienne, de nombreuses taches hémorragiques sont disséminées sur tout le parenchyme, et la plèvre contient du sang.

Nous pouvons donc résumer ainsi les manifestations pathologiques :

- 1°) d'une manière constante, troubles nerveux, peut-être par atteinte médullaire.
- 2°) troubles digestifs rappelant un effet caustique.
- 3°) du point de vue pulmonaire, congestion peut-être en rapport avec la défaillance circulatoire généralisée.

== De Septembre à Décembre 1952, le professeur GUILHON (déjà cité) a poursuivi des travaux sur un mouton, 2 lapins, 12 cobayes et 5 souris. Il a eu l'extrême obligeance de nous confier

ses résultats qui sont encore inédits, il les publiera vraisemblablement dans le bulletin de l'Académie Vétérinaire de France. C'est un grand honneur pour nous que d'avoir la primeure de ce travail.

Nous donnerons d'abord les résultats d'ensemble sous forme d'un tableau où toutes les doses sont exprimées en mg/Kg de poids vif, de principe actif, c'est-à-dire d'acide 2.4. dichlorophénoxyacétique pur et ceci, quels que soient les produits utilisés (Weedar, Weedone 402, Weedsel 70, de la Compagnie Française des Produits Industriels, ou Ermone de la Maison Péchiney-Progil).

Nous pouvons d'ailleurs remarquer que pour des doses égales de 2.4.D., les préparations commerciales ont des toxicités voisines. Les produits ont été administrés par la bouche, par déglutition normale en une, deux ou trois fois dans les 24 heures.

ANIMAL	Nos	Dose 2.4.D. en mg/Kg	Prises par 24 h.	Résultats	Produits utilisés
Mouton	23	500	2	Animal abattu T°39°C, amélioration en 4 jours	Ermone
Lapin	1	200	1	Mort - congestion du tube dig.	d°
	2	400	1	Survie. 1 mois après fait 9 lapereaux.	d°
Cobaye	3	200	1	Survie - mange immédiatement	d°
	2	400	1	Survie	d°
	1	600	2	Mort, congestion pulmonaire paralysie des 4 membres	d°
	11	800	2	Mort, diarrhée, congestion reins et surrénales	d°
	12	800	2	Mort, abattu extrémités froid.	d°

.....

Animaux	Nos	Dose 2.4.D. en mg/Kg	Prises par 24 H.	Résultats	Produits utilisés
Cobaye (suite)	10	800	1	Choc puis survie, prostration, titube, amélioration en 4 jours	Weedssel
	7	1000	2	Mort, paral. congestion du T.D. vésicule gonflée	d°
	9	1000	3	Mort.Paral.flasque, congestion du T.D. et reins	Ermone
	8	1200	2	Mort.paral.congestion du T.D. vésicule gonflée	Weedssel
	3	1500	1	Mort en 18 H. congestion généralisée stt des surrénales. Hypothermie	Weedone
	6	1500	-	Mort, congestion pulmonaire mais tr. resp. avant le Tt	Weedar
	4	2000	-	Mort, congestion généralisée	Weedone
	5	2000	-	Mort en 1 H. 1/2 - bradycardie - congestion	Weedar
Souris	2	200	1	Survie	Ermone
	1	400	1	d°	d°
	3	600	1	d°	d°
	2	3000	1	d°	Weedar
	3	3000	1	d°	Weedone
	4	3000	2	Choc, paral.flasque, normale en 5 jours	Weedssel
	5	4000	2	Mort, abattue yeux larmoyants	d°

Nous avons pu, en étudiant de près les observations détaillées de chaque animal que J. GUILMON a intoxiqué, tirer les faits suivants :

Les 12 animaux morts au cours de l'essai présentent une congestion de l'appareil digestif, cette congestion se trouvant plus volontiers sur l'estomac et le grêle (10 fois).

L'estomac est 4 fois le siège de suffusions hémorragiques et 2 fois la paroi elle-même est atteinte avec perte de substance et aspect délabré de la muqueuse. Un corollaire logique de ces lésions était la diarrhée et l'anorexie constatées plusieurs fois, comme troubles fonctionnels ayant précédé la mort.

Le foie est trouvé hypertrophié 6 fois sur 12, et la vésicule 3 fois gorgée de bile.

Le rein et les surrénales sont très fréquemment atteints, 8 fois, ils sont congestionnés.

Les poumons et le coeur présentent quelquefois aussi des lésions congestives.

J. GUILHON signale presque constamment des troubles neurologiques, de la prostration, de l'asthénie et surtout des paralysies des pattes postérieures et antérieures, ceci 7 fois sur les 12 animaux ayant succombé. De plus, il observe des secousses musculaires, des troubles de la démarche et des grincements de dents.

Parmi les survivants, on retrouve encore :

Chez le cobaye N° 10 : une démarche titubante et de la prostration.

Chez la souris N° 4 : de l'adynamie et une paralysie flasque qui s'améliore en 5 jours.

Quoique fastidieuse, cette énumération est très intéressante, car elle montre la constance de deux ordres de troubles, les phénomènes de congestion du tube digestif, et par ailleurs, les troubles neurologiques. De plus, 2 organes semblent

frappés avec une fréquence élective, le rein et les surrénales qui, presque toujours, sont trouvés congestionnés, gorgés de sang à l'autopsie.

Plusieurs autres auteurs signalent cette congestion généralisée, cette défaillance de la circulation.

Dans cette série d'expériences, comme dans celles que nous avons déjà exposées, on peut, en outre, conclure à la très grande différence de sensibilité des animaux de la même espèce; ainsi le lapin qui reçoit 200 mg/Kg meurt alors que celui qui en reçoit 400 survit. Chez le cobaye, on retrouve le même paradoxe, tous les animaux meurent à partir de 600 mg/Kg, et l'un d'eux, à qui on administre 800 mg/Kg, survit à une période de troubles neurologiques, et rétablit son équilibre en 4 jours. Les souris ne le cèdent en rien aux autres animaux de laboratoire, en effet, GUILHON doit leur faire ingérer 4000 mg/Kg, ce qui est une dose énorme, pour les tuer, alors que pour d'autres auteurs, la dose létale est de l'ordre de 400 mg/Kg.

D'une espèce à l'autre, les différences de réaction au toxique sont encore plus grandes, le mouton a de la fièvre, sa température monte à 39°8, alors que souris et cobayes présentent de l'hypothermie.

Tels sont donc les essais de toxicité aiguë qui ont été faits jusqu'à présent sur le 2.4.D. Nous croyons utile, avant d'entreprendre l'exposé des travaux concernant l'intoxication chronique, de résumer les différents résultats ci-dessus. Nous les avons donc présentés sous forme d'un tableau succinct permettant une vue d'ensemble comparative et rapide.

Auteurs	Espèces	Prod. uti- lisé	Dose mg/Kg	Voie d' adm.	D.max tolé- rée	Symptômes & Anal. Path.	D.L.50
HILL & CARLISLE 1944 1945	Ts les animaux sauf le	Sel de Na du 2.4.D.	400	I.V.		Fibrillation ventriculaire mort subite de 50 %. Myotonie et mort en 3 jrs chez les autres	
	souris 450			per os	125		375
				I.P.	125		375
	cobaye 125			P.os	333		1000
				I.P.	333		666
	lapin 70			P.os	200		800
				I.P.	200		400
				I.V.	200		400
	rat bl. 150			P.os	333		666
				I.P.	166		666
	singe 3			P.os	214		
				I.P.	428	Nausées, vomis. raideur des ex- trémités incoor- din. léthargie et retour à la N. en 5 jours	Ne meu- rent pas
	rat cobaye	2.4.D. + TBP + oil					D.L.50 très abaissé
	Chien 8 <u>Intox.</u> <u>sub.</u>	Sel de Na du 2.4.D.	100	IV ts les 2 jrs		troubles neurol.	mort en 2 jrs

Auteurs	Espèces	Prod. uti- lisé	Dose mg/Kg	Voie d'adm.	D.max tolé- rée	Symptômes & Anal. Path.	D.L.50
			200	IV 2 jrs de suite		troubles nerveux et sanguins	mort le 2è jour
			25	6xIV ts les 2 jrs		hémorragies des gencives et ul- cères de décu- bitus	sacri- fié le 9è jr
			50	d°		troubles nerveux et sanguins	mort le 3è jour
ARVY & GABE 1946	Souris 6	D° à 0,5 %	12	SC		troubles hépa- tiques et san- guins	2 M en 1 sem 2 M en 5 sem 2 surv après 8 sem
BUCHER 1946	souris rat lapin	2.4.D. à 1 % ds le sérum physiol	150 à 200 250 à 350	SC IP IV		â.résultat quel que soit le mode d'administration myotonie pdt 8 à 24 heures d'abord myotonie puis inertie et mort foie, rein et rate noirs, bi- garrés bile et sang ds le grêle troubles sphinc- tériens poumons, foie, reins : large dilatation des vaisseaux	280

Auteurs	Espèces	Prod. uti- lisé	Dose mg/Kg	Voie d' adm.	D.max tolé- rée	Symptômes & Anal. Path.	D.L.50
HARRISSON & REES 1946	poissons cyprin pois.lune pois.chat	2.4.D.					2000 ppm 1000 ppm 2000 ppm
KING & PENFOUND	brème perche	d°	100 ppm			légèrement toxique	
LEHMAN 1951	cobaye rat	d°					D.m.m 320 500
BOUCHET DENINGER DUMONT 1951	carpe tanche perche gardon	d°	entre 1000 & 2000 ppm			sûrement toxique	
GUILHON 1951	abeille	d° poudre à 20 %	Dose 6 Kg/ha Dose double d° 6 x Dose	Par con- tact d° P.os d°		aucune manifes- tation d° mort de 25 à 50% en 24 heures d°	
GIBAN 1952	lapin 19	Ttes prép.de 2.4.D.		P.os		troubles neuro- logiques, diges- tifs et conges- tion pulmonaire	d.m.M entre 200 & 340
GUILHON Décembre 1952	mouton lapin 2	2.4.D.	500 200	P.os	en 2 fs par 24 H.	asthénie fièvre 39°8, survie mort, congestion du tube digestif	

Auteurs	Espèces	Prod. uti- lisé	Dose mg/Kg	Voie d' adm.	D.max tolé- rée	Symptômes & Anal. Path.	D.L.50
	lapin (suite)		400			survie, R.A.S.	
	cobaye 12		200 à 2000		400	paralyse, con- gestion généra- lisée : tube di- gestif, poumons, rein, surrénales	dmm entre 400 et 600
	souris 5		200 à 4000		3000	R.A.S. A partir de 3000 paralysie prostration et lacrymation	4000

b) Les essais d'intoxication prolongée -

Toujours dans le cadre des expériences menées au labora-
toire, nous allons passer en revue, dans l'ordre chronologique,
les travaux exécutés jusqu'à ce jour sur l'intoxication chronique
par le 2.4.D. et les produits voisins.

La plupart des expériences ont eu une durée limitée au
maximum à quelques mois, c'est pourquoi nous avons intitulé ce
chapitre "Intoxication prolongée" et non pas "Chronique".

= Les premiers travaux relatés dans la littérature sont ceux de
Hill et Carlisle en 1944-1945 (déjà cités - 60).

Les auteurs ont administré par os chaque jour du 2.4.D.
à la concentration de 0,1 % pendant 1 mois au rat. Ils ont de
cette façon donné en tout 1.000 mg/Kg et n'ont obtenu aucun effet
toxique.

Rappelons que la D.L.50 pour le rat est de 666 mg/Kg en 1 fois. D'après ces mêmes chercheurs, le cobaye semble résister à la dose totale de 1 gr. répartie en 12 jours, alors que cette quantité représente 3 ou 4 fois la dose mortelle en 1 seule prise.

En inhalation, soit sous forme de poudre, soit en aérosol, le 2.4.D. pur ne donne pas d'intoxication, pas même d'irritation des poumons.

Nous verrons plus loin que d'autres auteurs ont une conclusion un peu différente, en ce qui concerne l'inhalation du produit.

== La même année, MITCHELL & MARTH (86) donnent tous les jours 200 mg per os de 2.4.D. à de petits animaux sans inconvénient pour ceux-ci.

== BUCHER, déjà cité, poursuit en 1946, pendant 3 mois, ses expériences sur la souris. Il donne par voie sous-cutanée $1/3$ à $1/5$ de la D.L.50, une ou deux fois par jour.

Toutes les souris meurent entre 3 semaines et 3 mois de traitement, sans signe caractéristique à l'autopsie. Sans modifications sanguines quant au taux de l'hémoglobine, au nombre des hématies et des globules blancs et à la formule leucocytaire.

Chez le chien, 24 heures après administration parentérale, il y a une irritation des muqueuses oculaires et des voies aériennes supérieures, l'animal éternue et se frotte les yeux. Par ailleurs, on note des troubles digestifs faits de vomisse-

ments et de diarrhée avec une anorexie très importante qui augmente de jour en jour, pour être complète la dernière semaine de la vie.

L'auteur a noté une augmentation des phosphatases alcalines de 5 à 39,4 unités BODANSKY.

A l'autopsie, il trouve une atrophie modérée du foie.

Dans une autre série d'expérience portant sur de jeunes souris et de jeunes rats, l'auteur n'a pas trouvé d'altération de la courbe de croissance par administration de petites doses de 2.4.D. pendant un temps assez long.

A raison de 1/4 de la D.L.50 par jour, les jeunes souris ralentissent leur croissance, probablement par altération de l'appétit, et diminution des ingestions. Cependant, les souris vivantes au bout de 3 mois sont, en tous points, normales et tout aussi alertes que les témoins. Plusieurs de celles qui reçoivent 1/3 de la D.L.50 par jour ont été fécondées et ont mis bas dans des conditions normales après une gravidité normale. Les souriceaux nouveaux-nés sont parfaitement bien portants.

== En 1946, également, ARVY & GABE déjà cités, effectuaient en même temps que leurs essais de toxicité aiguë, une étude plus prolongée avec de petites doses de sel de soude du 2.4.D. sur la souris albinos.

Ils font chaque jour une injection sous-cutanée de 25 gammas, soit 1 mg/Kg de poids vif pendant 2 à 4 mois. A cette dose, il n'y a pas d'action sur l'état général, sur le poids, et sur le comportement des animaux.

Le tableau suivant montre l'évolution du poids d'un lot de 6 souris :

Nos des souris	1er Jan.	10 Jan.	20 Jan.	30 Jan.	10 Fév.	10 Mars	10 Avril
1	25	23	25	26	25	26	27
2	25	25	23	26	25	25	28
3	18	18	19	20	19	20	22
4	25	25	22	24	25 ⁺	-	-
5	22	22	22	24	25	26	27
6	23	23	22	23	23 ⁺	-	-

(+) = mort

La formule sanguine est peu modifiée par ces doses faibles, les globules rouges et les réticulocytes ne subissent pas de changement, il y a une leucocytose au début qui persiste un certain temps, avec augmentation des éléments myéloïdes, des neutrophiles et des éosinophiles. Par contre, il n'y a pas de changement des mononucléaires.

Le myélogramme est très peu altéré, il présente une légère réaction myéloïde sans anomalie morphologique.

.....

Hémogramme d'une souris traitée pendant 50 jours par une dose de 25 gammas de 2.4.D. par jour :

Cellules	15 Fév.	24 Fév.	12 Mars	10 Avril
Hématies	6,37	5,63	5,02	5,70
Leucocytes	13	20,5	18,6	16,4
Réticulocytes	4	1,5	2,5	2
Neutrophiles	42	53,5	57	58
Eosinophiles	1,5	3,5	6	5,5
Lymphocytes	37	36,5	31,5	32,5
Monocytes	2,5	6,5	5,5	8

A l'autopsie, on trouve une rate de volume et de consistance normaux. L'examen histologique révèle une modification légère du réticulum avec épaississement des travées conjonctives et sclérose péri-vasculaire.

Les ganglions lymphatiques sont augmentés de volume et modifiés dans leur structure avec augmentation du nombre des éléments histiocytaires de la médullaire.

Le foie réagit au toxique en donnant une stéatose faible avec modification discrète du parenchyme, mais réaction du conjonctif intra-hépatique, augmentation des fibres grillagées dans les espaces péri-vasculaires. Dans les espaces portes apparaissent des cellules rondes assez semblables aux histiocytes.

Au niveau des reins on trouve des petits infiltrats intersticiels de cellules rondes.

Les surrénales voient leur corticale diminuer d'épaisseur, leur modification portant surtout sur la glomérulaire et la réticulée.

Par contre, en aucun endroit, même dans les tissus où le renouvellement cellulaire est le plus actif, les auteurs n'ont trouvé de mitoses d'aspect anormal ou en nombre trop grand; ils concluent que le 2.4.D. n'a pas d'action excito-mitotique et que ce n'est pas un poison caryoclassique.

== LHOSTE & ROTH, en 1946, montrent que de faibles concentrations de 2.4.dichlorophénoxyacétate de sodium de 0,6 à 0,0001 % avaient une action identique à celle de concentrations semblables de chlorure de sodium ou de chlorure de potassium sur le développement des oeufs de grenouilles. Soulignant par là que c'était la concentration moléculaire qui jouait et non la toxicité propre du produit, non plus qu'une hypothétique action excitatrice ou inhibitrice du produit sur le développement des cellules animales.

== MITCHELL & HODGSON & GAETJENS, en 1946 (84) ont donné 5 gr de 2.4.D. par jour à une vache et n'ont observé aucun signe pathologique, ils ont trouvé le produit dans le sérum de l'animal, mais non dans le lait.

== Pendant les années 1946 et 1947, P. THIERRY, professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, a expérimenté sur le mouton et la vache la toxicité à long terme du 2.4.D.

Il a donné pendant 2 mois à un mouton une quantité quotidienne du produit correspondant à ce que l'animal peut ingérer en broutant une prairie traitée avec les doses habituelles d'emploi, et n'a constaté aucun trouble chez l'animal.

En triplant la dose, il n'a encore rien observé. Dans les mêmes conditions, c'est-à-dire successivement avec une dose normale, puis avec une dose triple, il a soumis une vache à ce traitement pendant 6 mois, sans qu'aucun signe anormal n'apparaisse.

Un cobaye a été nourri avec le lait de cette vache et s'en est fort bien trouvé. L'examen anatomo-pathologique du foie et du rein de ce cobaye a montré des tissus absolument normaux.

== MITCHELL & MARTH, en 1947 (85), font absorber à des moutons et à des vaches du 2.4.D. et ne constatent aucun trouble.

Reprenant avec MARTH les expériences qu'il avait faites avec d'autres auteurs (84), MITCHELL introduit 5 gr 50 par jour de produit dans l'alimentation d'une vache qui n'est absolument pas affectée. Le 2.4.D. se retrouve dans le sérum, mais pas dans le lait de la vache.

A l'autopsie, ils ne trouvent aucun signe pathologique et pas d'accumulation de 2.4.D. dans le foie, le rein ou le tissu adipeux.

De plus, un veau nourri pendant 1 mois du lait de cette vache, présente une croissance parfaitement normale. On ne retrouve pas le produit étudié dans le sérum du veau.

Les auteurs concluent leur article en affirmant que le 2.4.D. est absolument inoffensif pour l'homme et les animaux. Ils émettent cependant des réserves quant aux effets pathologiques qui résulteraient d'une intoxication prolongée au-delà des délais de leur expérimentation.

== L'année suivante, en 1948, BJORN & NORTHERN (20) ont essayé la toxicité de l'alkanolamine du 2.4.D. sur le poulet. Le produit utilisé titrait 5 % d'acide 2.4.D. pur. Tous leurs sujets pesaient le même poids (50 gr.), ils les ont réparti en plusieurs lots de 5 animaux et ont donné à chaque lot une dose de produit 10 fois supérieure à celle donnée au lot voisin. La dose était répartie en 12 prises, à raison de trois prises par semaine pendant 4 semaines.

Le tableau suivant résume leurs résultats :

Dose ingérée en mg/Kg	Gain de poids	Conclusions
0,00 lot témoin	456 %)	Différence statistiquement non significative
0,28	444 %)	
2,8	469 %)	
28	425 %)	
280	373 %	Différence faiblement significative

Cinq autres poulets ont reçu 380 mg/Kg d'alkanolamine au 1/9 et ont survécu.

La dose de 765 mg/Kg a entraîné la mort des 5 sujets

d'un dernier lot. L'examen histologique de ces derniers a révélé une dégénérescence graisseuse et des hémorragies gastro-intestinales.

Les auteurs concluent à une dose létale 50 % d'alkanolamine du 2.4.D. située entre 350 et 765 mg/Kg pour le jeune poulet.

Par ailleurs, le résultat de leurs travaux permet d'affirmer qu'il n'existe pas d'effet d'accumulation dans l'organisme du poulet au moins dans les conditions de leurs expériences.

== Y. RAOUL & Ch. MARNAY (90) ont administré 150 gammas de 2.4.D. par jour pendant 17 jours chez le jeune rat et ont remarqué qu'il y avait un effet légèrement favorable sur la croissance.

== L'année suivante, en 1949, les mêmes auteurs (91) prétendent que les phytohormones sont capables de corriger les effets d'un régime carencé en caséine chez le rat.

== Le professeur TRUHAUT a eu l'amabilité de nous communiquer les résultats d'expériences effectuées au Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Un lot de 10 rats reçoit pendant un mois dans l'eau de boisson, une quantité de 2.4. Dichlorophénoxyacétate de sodium correspondant à 0 gr 50 pour un homme. Aucun trouble n'a été observé, aucune modification du poids des sujets n'est survenue.

== HOESTLANDT & VINCENT (61) en 1950 publient leurs recherches de l'action du 2.4.D. sur les vertébrés inférieurs. Ils formulent leurs conclusions de la façon suivante : le seuil de toxicité

pour les poissons et les batraciens anours est compris entre des concentrations de 2×10^{-3} et 10^{-3} .

A 10^{-3} et 10^{-4} , ils enregistrent un effet frénateur sur l'embryon de perche et de têtard de grenouille.

A 10^{-5} au contraire, il y a une accélération du développement de ces 2 sujets.

Les oeufs de perche sont tués en 3 jours à une concentration de 5×10^{-3} . A une concentration 5 fois plus faible, ils ne peuvent éclore, et l'embryon présente des malformations (amincissement de la région caudale).

Les oeufs de grenouille éclosent à 10^{-3} mais à cette concentration, le développement du jeune têtard est inhibé. A 10^{-4} , il est fortement ralenti. A 5×10^{-4} , il est temporairement modéré et enfin, à 10^{-5} , il est provisoirement accéléré.

== TEMPLEMAN (99), en 1951, administre de grosses quantités de 2.4.D. et de M.C.P.A. à des moutons et des vaches. Les animaux restent indemnes et leur lait ne contient pas de produit.

== LEHMAN (72) de la Food and Drugs Administration des U.S.A., mêle dans la nourriture des rats en expérience du 2.4.D., à raison de 1 p. 1000 de la ration journalière pendant 90 jours, et observe quelques effets pathologiques, (non précisés dans l'extrait que nous avons eu sous les yeux). Une concentration immédiatement inférieure administrée pendant le même temps ne donne plus de trouble.

== Dans un article anonyme du "Farmers bulletin" intitulé "Using 2.4.D. Safely" (7), nous avons trouvé que le 2.4.D. n'est pas toxique pour l'homme et les animaux et qu'une vache ayant mangé 500 gr. de 2.4.D. par jour pendant 6 semaines n'a présenté aucun trouble pathologique, ni d'altération de son appétit, ni de sa lactation. De plus, on n'a pas trouvé de 2.4.D. dans le lait.

== GLENDENING & PAULSEN (46), dans un article d'intérêt surtout agronomique, signalent que certains auteurs avaient prétendu que le 2.4.D. administré au mouton, aurait été favorable à sa croissance. GLENDENING & PAULSEN n'ont pas retrouvé ces effets bénéfiques. Le 2.4.D. n'a cependant pas d'action nocive tout au moins aux doses habituelles d'emploi.

== Un auteur italien, CAROZZI (26), qui fait autorité en matière de toxicologie, pense que le 2.4.D. et le 2.4.5.T. ont certainement une toxicité faible; il estime que la leucopénie est un signe assez constant et conseille la prudence dans l'emploi de ces corps. Il souligne l'importance des impuretés des produits commerciaux, qui, elles, peuvent avoir une toxicité non négligeable.

== Le journal de la Société Américaine d'Agronomie (8) publie en 1951 un article anonyme, où l'auteur affirme que même à des doses 2 à 4 fois supérieures aux doses d'emploi, il n'y a jamais d'effet pathologique sur les chevaux, les vaches laitières, les boeufs de boucherie, les moutons, les porcs et les poulets.

== Enfin, de Septembre à Décembre 1952, J. GUILLON procède à une série d'essais prolongés sur différents animaux. Il résume ces

résultats dans le tableau que nous reproduisons ci-dessous :

Animaux	Dose quotidien. en mg/Kg	Durée de l'essai	Résultats
Lapin	10	30 jours	Survie, animal très vigoureux pendant les 30 jrs
	200	7 jours	Mort, broncho-pneumonie par fausse déglutition
	200	30 jours	Survie, R.A.S.
Cobaye	20	30 jours	Survie
	500	30 jours	Survie, bonne santé apparente
Souris	100	30 jours	Survie
	1000	30 jours	Survie
	2000	30 jours	Survie
	3000	27 jours	Mort, probablement tuée par ses congénères, car pas de lésion viscérale

Ces résultats, de même que ceux exposés au chapitre précédent, nous ont été communiqués très aimablement par l'auteur, alors qu'ils étaient encore inédits.

La conclusion qui s'impose, après la lecture de ce tableau, est la tolérance parfaite des animaux pour le 2.4.D.

Nous croyons cependant que le test de survie ou de mort est quelque peu insuffisant pour apprécier les effets à longue échéance d'un toxique tel que le 2.4.D. Il aurait été bon de procéder à un examen sanguin, voire à une ponction de moelle osseuse, et de vérifier l'intégrité du foie, de la rate et des

ganglions lymphatiques, tous organes qui nous ont paru altérés à la lecture des conclusions d'autres auteurs.

Comme nous l'avons fait pour l'intoxication aiguë, nous allons réunir sous forme de tableau les principaux résultats ayant trait à l'intoxication prolongée.

Auteurs	Espèces	Produits	Dose	Voie d'adm.	Durée	Résultats
HILL & CARLISLE	Rat	2.4.D.	1000 mg/Kg	per os	30 j	Aucun effet toxique
	Cobaye	d°	1 gr. en tt	d°	12 j	Aucun signe alors que 1 gr. représente 3 ou 4 fois la dose mortelle en 1 fois.
BUCHER	Souris	d°	1/3 à 1/5 D.L.50	S.C.	3 sem à 3 mois	Toutes les souris meurent sans signe caractéristique
	Jeune rat et jeune souris		Petite dose prolongée 1/4 D.L.50 P/jr 1/3 D.L.50 P/jr			Pas d'altération de la courbe de croissance Retard de croissance par perte d'appétit
	Chien			S.C.	3 mis	Souris fécondée gravidité normale - Souriceaux Nx
ARVY & GABE	Souris	2.4.D. Na	1000 Mg/Kg	S.C.	2 à 4 mois	Mort, irritation yeux et voies aériennes sup. Anorexie ++ vomissements, diarrhée, atrophie modérée du foie
						Etat général & poids rien, ganglions hypertrophiés, stéatose discrète du foie altération des surrénales

Auteurs	Espèces	Produits	Dose	Voie d'adm.	Durée	Résultats
LHOSTE & ROTH	Grenouille	2.4.D. Na	0,5 à 0,0001%			Même effet que ClNa ou ClK sur développement des oeufs
THIERRY	Mouton	2.4.D.	D.Norm. d'empl.	Per os	2 mois	Rien à signaler
			D.triple	d°	d°	d°
	Vache	d°	d°	d°	6 mois	d°
		d°	d°	d°	d°	d°
	Cobaye	lait de la vache précéd.				R.A.S. Ana.path. : foie et rein normaux
MITCHELL & MARTH	Vache	2.4.D.	5,5 g/jour	d°		Rien 2.4.D. dans le sérum mais pas dans le lait
	Veau	lait de la vache ci-des.		d°	1 mois	Croissance parfaitement norm. pas de 2.4.D. dans le sérum
BJORN & NORTEN	Poulet	Alkanolomine du 2.4.D.	0 à 28 mg/Kg	d°	1 mois	Pas de trouble de croissance
			280	d°	d°	Retard de la croissance pondérale
			380	d°	d°	Survie
			765	d°	d°	Mort, dégénérescence graisseuse et hémorragie gastro-intestinale
RAOUL & MARNAY	Rat	2.4.D.	150 γ/jour		17 jrs	effet légèrement favorable sur la croissance

Auteurs	Espèces	Produits	Dose	Voie d'adm.	Durée	Résultats
HOEST-LANDT & VINCENT	Perche Gre-nouille	2.4.D.				Troubles de l'éclo-sion des oeufs et du dév. de l'embryon Seuil de toxicité entre 2×10^{-3} et 10^{-3}
LEHMAN	Rat	d°	1/1000 de la ration	Per os	90 jours	quelques effets pa-thologiques -
			concent inféri.		d°	aucun trouble
FARMERS Bulletin	Vache	d°	500 g/j	d°	6 sem	appétit et lactation normaux - pas de 2.4.D. dans le lait
Journal de Sté Améri-caine d'Agro-nomie	Cheval	d°	2 à 4 fs supéri-eure à dose d'emploi			aucun effet pathol.
	Vache					"
	Boeuf					"
	Mouton					"
	Porc					"
	Poulet					"
GUILLON	Lapin	d°	200 mg/Kg	d°	30 j	Survie
	Cobaye	d°	500 "	d°	d°	d°
	Souris	d°	3000"	d°	2 à 7 jr	tuée par ses congé-nères sans lésion anatomique

2) Toxicité de quelques produits phénoliques -

Nous ne croyons pas nous écarter de notre sujet en exposant succinctement les signes de l'intoxication par certains corps de nature phénolique.

En effet, les troubles dont se plaignent les personnes que nous avons été amenés à examiner, nous ont paru être en rapport plus avec les impuretés phénoliques des produits commerciaux et avec les vapeurs de phénol émanant des usines de fabrication, qu'avec l'acide 2.4. dichlorophénoxyacétique lui-même, tout au moins pour certains malades.

De plus, la base de la fabrication du 2.4.D. étant le dichlorophénol, nous pensons que les 2 atomes de chlore de ce produit sont responsables de tout un groupe de signes pathologiques. C'est pourquoi nous passerons en revue quelques phénols chlorés, et pourquoi nous étudierons aussi quelques autres corps organiques chlorés.

Il serait intéressant de comparer le tableau toxicologique de ces corps avec les signes cliniques présentés par les malades, mais pour éviter les redites, nous renvoyons cette comparaison et les discussions qu'elle suscite au chapitre réservé à celles-ci.

a) Le phénol : Fabre, dans ses "Leçons de toxicologie" (40) donne comme dose maxima par prise, 0,10 gr, et par 24 heures 0,30 gr. Il pense que le phénol est toxique à 4 gr. per os pour l'homme et qu'avec 15 à 20 gr., la mort est certaine.

Le phénol est caustique en solution concentrée, pour la peau et les muqueuses. Même à 1 % en application, on obtient

une mortification de l'épiderme; avec des solutions plus concentrées et par simple application cutanée, on peut avoir une syncope respiratoire. En inhalation, les vapeurs de phénol entraînent une paralysie du système nerveux central.

Lors d'une ingestion massive, il se produit une brûlure de la muqueuse gastrique, des troubles du rythme cardiaque, un myosis intense, une hypothermie considérable et la mort s'ensuit rapidement.

L'examen anatomo-pathologique montre des lésions profondes des muqueuses digestives avec coagulation des protéines, une dégénérescence graisseuse du foie et une destruction des hématies qui sont hémolysées.

Nous avons trouvé dans les "Archives des maladies professionnelles" la description d'intoxications suraiguës par inhalation de vapeurs de phénol. Les sujets éprouvaient des bourdonnements et des bruits d'oreilles, des maux de tête et des vertiges, quelquefois des évanouissements et du délire.

Par ailleurs, on note une irritation de toutes les muqueuses entraînant un catarrhe rhino-laryngé, quelquefois une broncho-pneumonie.

Les yeux sont atteints de conjonctivite et de kératite.

On peut voir aussi des otites.

L'intoxication chronique entraîne surtout des troubles digestifs, vomissements, diarrhée, anorexie et des troubles de la nutrition. On peut noter également quelques troubles nerveux voisins de ceux mentionnés plus haut, maux de tête, troubles de la pensée, vertiges, évanouissements.

Par ailleurs, un article de W.G. HELIER et de Lee PURSELL, dans le "Journal of Pharmacology" (54) étudie l'action d'une eau de boisson contaminée par le phénol sur la physiologie du rat. Les auteurs ont pu pousser la concentration jusqu'à 8.000 p.p.m. quotidiennement pendant 1 an, sans obtenir aucun trouble.

Au-dessus de 8.000 p.p.m., les animaux boivent moins facilement l'eau polluée.

A partir de 10.000 p.p.m., les nouveaux-nés meurent à la naissance et les adultes résistent bien moins aux chaleurs de l'été. Cette concentration de 10.000 p.p.m., soit 1 %, ne semble pas perturber la digestion normale, l'absorption et les autres fonctions métaboliques.

Une grande quantité de phénol est rapidement conjuguée et éliminée par les urines.

Le phénol paraît donc d'une toxicité assez élevée. L'acide phénoxyacétique par contre n'est pas toxique, il ne subit aucune transformation et est éliminé tel quel dans les urines (Fritzche - 43).

La substitution d'un reste acétique C_2H_5-COOH à l'H d'une fonction phénol semble donc entraîner une diminution de la toxicité, notion qui permet d'employer l'acide phénoxyacétique en agriculture (J. Masse - 79).

b) Quelques phénols chlorés :

1.- le 2,4. dichlorophénol

On trouve peu de renseignements sur la toxicité de ce corps.

Le professeur TRUHAUT nous a cependant confié oralement quelques données précises à ce propos. Nous résumons dans le tableau suivant l'intoxication aiguë par ingestion, de la souris :

Dose en mg/Kg	Nombre de morts
800	3 sur 3
500	2 sur 3
300	3 sur 10
200	0 sur 4

La dose létale 50 se situe autour de 400 mg/Kg.

En inhalation, la dose létale 50 du 2.4. dichlorophénol situerait autour de 40 mg par litre d'air, l'animal d'expérience étant la souris, exposée pendant 1 heure à cette atmosphère. Ci-dessous, le tableau résumant les expériences :

Nombre de souris	Quantité de dichlorophénol	Nombre de morts
5	0,5	0
5	2,5	0
10	26	2 le lendemain
5	53	3 dans l'appareil et 1 une 1/2 h. après
5	80	5 dans l'appareil
5	117	d°
5	133	d°

A l'autopsie, on a trouvé une stase veineuse et hépatique, un épaississement des alvéoles pulmonaires, un léger oedème séreux sous les alvéoles et dans les bronches. Les reins étaient congestionnés.

2 - Di - Tri - Tétrachlorophénol.

L'administration de ces composés entraîne une augmentation marquée de l'élimination de l'acide glucuronique et des sulfates dans les urines.

Ils ont une action caustique moins marquée que le phénol. Sous forme de vapeur, ils entraînent une irritation de la conjonctive et une hyper-sécrétion lacrymale.

Un phénol monochloré, le 2.chloro.6 - phényl - phénol (Stop - mold) employé comme fongicide sur les fruits peut provoquer des dermites par contact, des nausées et des céphalées. Il donne lui aussi une irritation de la muqueuse visuelle (Carozzi 26).

3 - Pentachlorophénol.

Le professeur TRUHAUT (103) a exposé au Congrès des phyto-pharmacie de 1952 des faits extrêmement précis concernant la toxicité de ce corps.

Le pentachlorophénol est un antiseptique puissant, un fongicide employé pour la conservation du bois, un insecticide remarquable; c'est également un herbicide énergique, parfois associé au 2.4.D., mais sa toxicité est élevée et son emploi doit être extrêmement prudent.

Le professeur TRUHAUT donne une dose minima mortelle de 56 mg/Kg par injection intra-veineuse pour la souris. La do

léthale 50, en mg/Kg, est de :

- 36 pour la grenouille
- 70 pour le chien
- 100 pour le cobaye
- 30 à 40 per os pour le rat
- 100 en injection sous-cutanée pour le rat.

Les animaux en expérience présentent de la dyspnée avec accélération de la respiration et de l'hyperthermie. On note de plus une faiblesse musculaire et le plus souvent, une paralysie des membres postérieurs, quelquefois un tremblement central frappant surtout les pattes postérieures. La mort survient en quelques heures dans le collapsus cardiaque.

Du point de vue humoral, on peut noter de l'hyperglycémie et de la glycosurie. L'examen histologique montre une congestion et un oedème du poumon, du rein et du foie avec infiltration graisseuse et vacuolisation.

Le pentachlorophénol pénètre facilement par voie transcutanée comme le montrent les chiffres suivants, la toxicité par cette voie étant presque égale à la toxicité par voie orale.

Dose minima mortelle pour le lapin	
Par voie transcutanée	257 mg/Kg
Per os	218 mg/Kg
En intra-veineuse	22 mg/Kg

Chez l'homme, TRUHAUT cite plusieurs observations qui ont une valeur d'expérience. Les sujets sont pris en quelques

jours de céphalées, courbatures, asthénie, sueurs abondantes, anorexie, amaigrissement, respiration pénible accélérée, et hyperthermie, et quelquefois, névralgie des membres inférieurs.

Par ailleurs, dans les expositions prolongées, on trouve des lésions cutanées, irritations, brûlures pouvant donner des phlyctènes, acnée généralisée, congestion de la muqueuse oculaire, irritation des voies aériennes supérieures.

On trouve toujours du pentachlorophénol dans les urines.

Deux des intoxications observées ont été mortelles; chez l'un des deux sujets, on trouvait de l'albumine dans les urines.

Il semble que le rein doivent jouer un rôle d'exutoire et que s'il est lésé, le toxique est retenu et entraîne la mort.

TRUHAUT devant ces faits, a eu l'idée de déclencher une néphrite chez des lapins et de les badigeonner ensuite avec du pentachlorophénol : ces animaux sont morts alors que des sujets sains, badigeonnés aux mêmes doses, n'ont présenté aucun trouble. Cette belle expérience incite à vérifier l'intégrité rénale, non seulement pour les ouvriers manipulant du pentachlorophénol, mais pour ceux en contact avec la plupart des corps toxiques, en particulier les produits organiques chlorés, et spécialement le 2.4.D.

c) Quelques produits organiques chlorés :

Nous ne prétendons pas donner ici une liste complète, ce qui serait hors de nos compétences et dépourvue totalement

d'intérêt, mais simplement faire état de la ressemblance frappante entre les signes propres à l'intoxication par ces corps et les troubles que nous avons observés chez les ouvriers des usines de fabrication du 2.4.D., d'une part, et d'autre part, les signes observés par les différents auteurs que nous avons cités sur les animaux d'expérience, lors des divers essais de toxicologie concernant le 2.4.D.

Dans un très bel article, TIIMANS et DORMAL (100) exposent les signes de l'intoxication par divers insecticides. Nous en avons retenu quelques uns :

- le D.D.T. (2 atomes de chlore) entraîne, à dose massive, des tremblements des muscles de la tête et du cou, des convulsions, de la dyspnée, et la mort par paralysie des centres respiratoires en quelques heures.

A petites doses répétées, il donne des vertiges, des étourdissements, de la nervosité, des tremblements musculaires, un amaigrissement, de l'anorexie.

Les lésions anatomiques portent surtout sur le foie avec une hypertrophie des cellules centro-lobulaires et sur le cerveau avec quelquefois une nécrose cellulaire.

Le D.D.T. s'accumule dans les tissus adipeux et dans le lait.

Il entraîne une leucocytose.

- le métoxychlor entraîne de la dépression et du tremblement et au point de vue anatomique, des lésions rénales d'atrophie tubulaire.

- le D.D.D. provoque de la léthargie et des convulsions, des lésions calquées sur celles du D.D.T.
- le H.C.H., ou hexachlorocyclohexane (6 atomes de chlore) est responsable de convulsions, d'hyper excitabilité ou de dépression (suivant l'isomère en cause); à petite dose, il donne des tremblements.

Le foie présente les mêmes lésions qu'avec le D.D.T. Les isomères alpha et gamma entraînent une dégénérescence granulohyaline du rein.

- le chlordane et le toxaphène provoquent une irritabilité du système nerveux central, des convulsions et des troubles de la nutrition.

Du point de vue lésionnel, ces corps entraînent une dégénérescence des cellules hépatiques, commune à tous les insecticides chlorés, précisent les auteurs.

Absorbés à forte dose, les produits se retrouvent dans le lait et le tissu adipeux.

- dans l'empoisonnement par l'aldrin et le dieldrin, on note des nausées et des vomissements, une salivation exagérée, une hyper excitabilité nerveuse, du tremblement, des convulsions et de la dyspnée.

A faible dose, ils ne provoquent que des maux de tête, des malaises généraux, une anorexie et une perte de poids.

A l'autopsie, le foie et le rein présentent une dégénérescence parenchymateuse, il existe de plus des hémorragies des méninges et une congestion pulmonaire.

- le phygon (2.3.dichloro 1.4.naphtoquinone) provoque de la dépression, de l'inertie et de la diarrhée, un manque d'appétit et de l'amaigrissement, Une dilatation congestive du coeur et une congestion des poumons sont les stigmates anatomiques de cette intoxication.
- par ailleurs, dans les "Leçons de toxicologie" de Fabre, l'intoxication par le paradichlorobenzène se présente selon le tableau suivant : irritation des muqueuses, démangeaisons de la peau, malaises, céphalées, altérations sanguines à type d'hypogranulocytose.
- le monochlorobenzène est un narcotique, irritant des muqueuses, paralysant du système nerveux central, entraînant lors de l'ingestion une disparition des reflexes. Lors de l'intoxication chronique, on peut noter des maux de tête, de la faiblesse de la somnolence et une leucocytose légère.
- le trichloronaphtalène, en plus de l'acnée grave et généralisée que l'on connaît bien, donne des accidents généraux tels que maux de tête, faiblesse des jambes, incertitude de la marche, accidents hépatiques.

d) Le dinitro-phénol :

Nous citerons encore le dinitro-phénol qui, sans comporter de chlore dans sa formule, n'en est pas moins un phénol, et provoque des troubles remarquables par leur ressemblance avec ceux dus au pentachlorophénol, par exemple.

L'intoxication aigüe est faite de cyanose, accélération de la respiration qui est douloureuse, soif ardente, hyperthermie à 43° et mort.

La rigidité cadavérique apparaît très vite.

L'intoxication chronique entraîne des troubles de la nutrition générale avec modification de l'azote et du soufre. Les oxydations cellulaires sont perturbées. Le glycogène disparaît du foie et des muscles, il existe une hyperglycémie. Tous ces troubles entraînent un amaigrissement considérable.

3) Les solvants commerciaux des désherbants phénoxy-acétiques -

Nous aurons fait le tour de cette longue et fastidieuse énumération de possibilités toxiques, lorsque nous aurons envisagé les risques présentés par les solvants, entrant dans la composition des produits techniques livrés à l'utilisateur, soit pour le désherbage, soit pour les diverses opérations horticoles que nous avons vues au chapitre d'Agronomie.

Nous rappelons que l'acide dichlorophénoxyacétique pur est insoluble dans l'eau, et que, pour le rendre utilisable, il faut soit le transformer en sels hydrosolubles, soit le dissoudre dans des corps eux-mêmes capables sinon de se dissoudre, au moins de se mélanger intimement à l'eau en toutes proportions. C'est là le rôle des solvants qui apparaissent indispensables, car les sels directement solubles dans l'eau ne peuvent répondre à eux seuls à toutes les exigences de l'agriculture, comme nous l'avons vu plus haut.

Or, les solvants utilisés, même les plus bénins comme le "carbowax" qui est un polyéthylène - glycol ne sont pas dépourvus de toute action physiologique.

Si, d'un point de vue pharmacologique pur, le carbowax est inactif, il n'en entraîne pas moins dans l'organisme des changements importants, comme un bouleversement de la flore intestinale normale et une perturbation de l'absorption des graisses. Il semble provoquer chez quelques individus la formation de calculs vésicaux. Il peut favoriser l'absorption de certains poisons, ce qui, dans l'agriculture, n'est pas sans danger, puisque actuellement, les végétaux sont abondamment arrosés d'insecticides et de fongicides variés, tous plus ou moins toxiques.

LEHMAN (70) prétend même que ce corps présente une toxicité supérieure à celle du 2.4.D. qu'il véhicule. De toute manière, il exagère la toxicité du 2.4.D. en pénétration percutanée (LEHMAN - 72).

Du point de vue Agronomique, c'est un corps très intéressant, car il n'est pas toxique pour les plantes et il augmente l'activité du 2.4.D. Il agit comme mouillant facilitant ainsi l'absorption par la plante, et éliminant le danger du lavage précoce du traitement par la pluie (83).

Une seconde série de solvants d'utilisation courante est constituée par les huiles minérales qui ont une toxicité propre non négligeable. On donne communément comme dose létale 50 pour l'homme, 10 à 20 gr. par Kg. d'huile lourde.

Les huiles minérales ont une activité herbicide par elles-mêmes, action d'autant plus importante que la teneur en aromatiques est plus grande, or on sait la toxicité des composés aromatiques pour le foie et les organes hématopoïétiques.

De plus, c'est une notion admise en toxicologie que les corps solubles dans les graisses vraies (lipides) et dans les huiles minérales (carbures d'hydrogène) sont plus toxiques que les corps hydro-solubles, ceci à la fois en pénétration digestive et transcutanée. A cause de cette solubilité, les esters du 2.4.D. se sont montrés un peu plus toxiques que les sels, dans les diverses expériences exposées plus haut. Ceci a été bien mis en évidence par GIBAN.

L'influence du solvant dans les préparations commerciales est soulignée par LEHMAN (72).

Un mode d'utilisation semble assez intéressant pour les poudres, c'est le mélange aux engrais chimiques. Ce procédé présente certainement des avantages, en particulier pour l'efficacité du traitement desherbant (78) mais aussi des inconvénients liés au fait qu'il s'agit de poudre que le vent peut entraîner à plusieurs kilomètres et provoquer ainsi des ravages dans des cultures sensibles, éloignées du point d'épandage.

CAROZZI (26) pense que les impuretés des produits distribués aux agriculteurs sont sûrement plus toxiques que le 2.4.D. à l'état pur. MITCHELL (81) dans "Science in farming" arrive aux mêmes conclusions.

Nous avons vu au cours de l'exposé des travaux de HILL et CARLISLE (60) que le tributyl phosphate qui permet de solubiliser le 2.4.Dichlorophénoxyacétate de sodium dans l'huile Diesel est très toxique. L'huile Diesel présenterait,

d'après ces auteurs, à peu près la même toxicité que le tributyl phosphate, celle du N. Butylalcool serait également du même ordre.

Nous tenions à préciser ce dernier point, car il existe des produits industriels où ce corps est employé sous forme d'ester de butylalcool du 2.4.D. et du 2.4.5.T.

Par contre, le tributylphosphate n'est pas d'usage industriel courant, c'est un solvant de laboratoire.

En définitive, les solvants commerciaux pour les désherbants sont les huiles minérales, les polyéthélys glycols et le butyl glycol. De tous ces corps, c'est sans doute le carbowax (polyéthylène-glycol) qui est le moins toxique. Le Professeur TRUHAUT de la Faculté de Pharmacie de Paris, nous a aimablement confié qu'il employait des solutions de polyéthylène-glycol lorsqu'il avait besoin d'un solvant inerte pour remplacer l'eau distillée dans ses essais de pharmacodynamie et de toxicologie.

Quant aux huiles minérales, elles sont surtout dangereuses à l'état pur, ou sous une forme concentrée comme le sont les produits livrés à la consommation, avant la dilution aqueuse définitive. Ce sont donc les ouvriers occupés à la fabrication et au conditionnement des produits qui risquent de subir les méfaits des huiles, plus que les ouvriers agricoles qui emploient le produit très dilué (l'opération de dolution ne nécessitant pas de contact du produit avec la surface cutanée). Les agriculteurs peuvent cependant être

exposés aux vapeurs des produits volatils (ester du 2.4.D. d'une part, composés aromatiques volatils des solvants d'autre part), mais beaucoup moins là encore que les ouvriers du conditionnement.

II - Les observations sur les lieux d'utilisation -

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer qu'aux doses normales d'emploi, le 2.4.D. ou les produits voisins, 2.4.5.T. et M.C.P.A., n'est pas toxique pour les animaux domestiques.

Les vaches et les moutons paturant un herbage traité récemment, n'ont présenté aucun trouble (MITCHELL, HODGSON et GAETGENS - 84).

Ailleurs, MITCHELL et MARTH (85) pensent qu'aux doses normales, il n'y a aucune manifestation pathologique chez l'homme et les animaux.

Un article anonyme du "Farmers Bulletin" (7) conclut en ces termes : les bovidés, les moutons et les chevaux ne présentent aucune réaction après pâturage de végétation traitée. Une dose double de la dose habituelle peut être pulvérisée sur une prairie sans que les animaux qui broutent l'herbe soient affectés en quoi que ce soit. D'autres auteurs affirment qu'une dose 4 fois supérieure n'entraîne aucun effet pathologique chez les gros animaux (9).

Cependant, GRIGSBY et FARWELL (47) ont observé que certaines plantes laissées de côté par le bétail dans

les conditions normales, sont dévorées avidement après qu'elles sont traitées au 2.4.D. Ceci peut entraîner des conséquences graves lorsqu'il s'agit de plantes vénéneuses, et des animaux ont pu être malades ou même mourir dans ces circonstances. L'attrait des bêtes pour la nourriture arrosée au 2.4.D. n'est pas spécial aux plantes toxiques, en effet, les animaux semblent apprécier toute végétation ainsi traitée, sans doute à cause des modifications de la teneur en sucres qui suivent immédiatement la pulvérisation par le désherbant hormonal. Cette attirance particulière semble durer de 24 à 72 heures. Il convient donc d'éloigner le bétail des prairies fraîchement traitées pendant ce délai minimum. Moyennant ces précautions, l'acide dichlorophénoxyacétique ne paraît pas toxique dans les conditions normales d'emploi.

GIBAN (déjà cité) a calculé la surface de végétaux fraîchement traités qu'un lapin devrait ingérer pour s'intoxiquer. Ces surfaces sont :

pour le sel de sodium du 2.4.D.	4 m ²
pour le triéthanolamine	5 à 6 m ²
pour les esters	4 à 5 m ²
pour le mélange 2.4.D. - 2.4.5.T. dit "débroussaillant"	0,5 à 2 m ²

Il reste entendu que cette surface de feuilles devrait être consommée au cours d'un même repas ou au moins en 12 à 24 heures, ce qui semble absolument impossible, d'autant que GIBAN a fait ces calculs en partant d'une dose

à l'hectare qu'on ne pratique plus actuellement, la tendance étant à la réduction des quantités.

Les poissons ne semblent pas devoir souffrir davantage au cours du désherbage des étangs ou des cours d'eau. BOUCHET, DENINGER et DUMONT (21) estiment que la concentration nécessaire à détruire la mâcre (châtaigne d'eau) est de 1 pour 5.000.000, alors que la concentration susceptible de tuer la carpe, la tanche, la perche et le gardon serait de l'ordre de 1 à 2 pour 1.000.

HARRISSON et REES (52) sont moins larges dans leur marge de sécurité, mais les poissons doivent le plus souvent sortir sains et saufs d'un traitement par le 2.4.D. Ces auteurs estiment à 2.000 ppm la dose létale 50 pour le cyprin et le poisson-chat, et à 1.000 ppm celle pour le poisson-lune, alors que dans la pratique du désherbage, ils atteignent 1.500 à 500 ppm seulement.

KING et PENFOUND (66) pensent que 100 ppm serait une dose légèrement toxique pour la brème et la perche. Ils pensent que dans la pratique, les poissons ne sont pas intoxiqués par le traitement des étangs, mais peuvent souffrir d'un manque d'oxygène consécutif à la destruction des plantes aquatiques.

Certains auteurs, spécialistes d'apiculture, se sont attachés à étudier le comportement des abeilles vis-à-vis du 2.4.D.

ECKERT (34) et EIDE (35) n'ont pas trouvé d'action toxique du 2.4.D. pour ces insectes. Ils entrevoient cependant

du fait du désherbage, une diminution du nombre des sources de pollen et de nectar, ce qui pourrait ainsi nuire indirectement aux abeilles, mais dans les régions civilisées, les plantes cultivées apporteraient une ration suffisante à ces animaux.

Nous avons vu dans le chapitre de Toxicologie aigüe les travaux de GUILHON (49) sur les abeilles. Il conclut au contraire des auteurs américains à l'action toxique du 2.4.D. par ingestion (c'est-à-dire pour la portion de produit contenue dans le nectar et le pollen), il cite les observations des apiculteurs du Gâtinais et de la Beauce qui, en 1948, assistèrent au dépeuplement des ruches après le traitement de nombreux champs par le 2.4.D. Il cite de plus, HAMNER, qui estime qu'en 1950, 50 % des empoisonnements apiaires au Danemark furent dus aux phytohormones, sans qu'on puisse imputer d'une manière absolue la responsabilité de ces pertes aux désherbants. JOHNSEN pense que de fortes concentrations d'herbicides sont toxiques pour les abeilles, les insectes perdant la faculté de voler et mourant de faim et de froid.

Nous avons consulté à ce propos M. CHAUVIN, Directeur du Laboratoire d'Apiculture du Ministère de l'Agriculture à Bures-sur-Yvette, qui a une opinion totalement opposée à celle de M. GUILHON. Pour lui, le 2.4.D. n'est pas toxique pour les abeilles et ses relations personnelles avec un des auteurs danois cités par GUILHON lui permettent d'affirmer qu'il n'y a pas eu de pareilles intoxications dans le rucher

danois. Il est difficile de se faire une opinion devant des affirmations aussi opposées, nous n'aborderons la discussion de ces arguments que dans un prochain chapitre.

III - Les expériences humaines -

Les renseignements réellement expérimentaux sur l'homme sont rares, peu de chercheurs aiment à prendre la place de leurs cobayes, ce que nous approuvons totalement, l'homme ayant une autre dignité que celle d'animal d'expérience.

On peut cependant trouver dans la littérature :

- KRAUSS qui absorbe 0 gr,50 de 2.4.D. par jour pendant 3 semaines, sans ressentir le moindre trouble (Assouly - 16).
- Dans le même article, Assouly dit avoir eu connaissance de quelques absorptions accidentelles du 2.4.D. qui n'ont eu aucune suite.
- Le "Farmers Bulletin" (7) cite l'expérience de "nombreuses personnes qui ont mangé du 2.4.D. pendant un certain temps sans en être incommodées".
- Des chercheurs de l'Université de Chicago ont pris une cuillerée à café de 2.4.D. par semaine pendant 3 semaines, sans conséquence.
- MITCHELL, HODGSON et GAETGENS (déjà cités) parlent de certains expérimentateurs qui absorbent du 2.4.D. sans rien ressentir.
- Enfin, dans un bulletin de la Food and Drug Association (1), un auteur pense que la dose tolérée par l'homme serait aux alentours de 500 mg/Kg de poids.

Malgré le petit nombre des expériences humaines, nous pouvons nous permettre de conclure à une toxicité très modérée du produit pour l'homme.

B)- SYNTHESE ET DISCUSSION DES FAITS

Tout d'abord, un fait nous a frappés au cours de cette collection d'expériences, c'est la très grande différence de susceptibilité aux toxiques des animaux de laboratoire, non seulement d'une espèce à une autre, mais encore d'un animal à un autre au sein de la même espèce, ce qui est beaucoup plus étonnant. Les expériences de HILL et CARLISLE, de ARVY et GABE, et de GUILHON, en sont les témoins particulièrement démonstratifs. Un groupe de 6 souris se sépare en 3 lots de 2 sujets, se comportant différemment. Les souris de GUILHON résistent à des doses colossales, alors que celles des autres auteurs meurent à des doses 10 fois moindres.

Ceci invite à interpréter les résultats expérimentaux avec beaucoup d'esprit critique, et à ne tenter une extrapolation à l'homme qu'avec méfiance.

A côté de ces variations des doses léthales, il est intéressant au contraire de noter la relative constance d'une part, des troubles fonctionnels et généraux présentés par les sujets d'expérience, et d'autre part, des lésions anatomopathologiques.

En effet, tous les animaux, sans exception, dans les essais des différents auteurs, présentent en commun des troubles d'ordre neurologique. Le plus constant des signes est la paralysie des pattes postérieures qui s'associe le plus souvent avec des troubles sphinctériens. L'hypothèse d'une lésion de la moelle qui pourrait expliquer ces troubles semble confirmée par une constatation de ARVY et GABE, qui ont trouvé des infiltrats discrets de la moelle dorso-lombaire.

Un autre syndrome est rencontré assez souvent, c'est la myotonie, qui, pour BUCHER, est tout à fait semblable à la myotonie clinique. On trouve dans toutes les observations, des troubles de la coordination musculaire et une gêne de la marche.

La stupeur, la prostration, sont absolument constantes, elles sont assez difficiles à interpréter, du point de vue nosologique, elles semblent pouvoir être rattachées, comme d'ailleurs les troubles d'incoordination, à une atteinte toxique des centres nerveux encéphaliques.

C'est à dessein que nous ne poussons pas l'hypothèse vers une détermination plus précise, car les signes dont nous disposons ne peuvent suffire à poser un diagnostic anatomique, d'autant plus qu'aucune dissection de l'encéphale n'a été pratiquée pour étayer l'hypothèse ou au contraire la détruire.

Un deuxième ordre de signes retrouvés chez presque tous les animaux est constitué de troubles digestifs. Bien qu'assez peu caractéristiques, salivation, anorexie, vomissements, diarrhées, ils sont intéressants par leur constance.

On trouve assez souvent une irritation des muqueuses, en particulier de la muqueuse oculaire, avec hyper-lacrymation et démangeaisons des yeux.

Les troubles sanguins ont retenu l'attention des expérimentateurs dans de nombreux cas. Ils semblent se résumer en leucopénie avec lymphopénie et hypoplaquettose pour l'intoxication aiguë. Le myélogramme révèle des signes d'excitation de la moëlle. Au contraire, dans l'intoxication prolongée, l'hémogramme montre une leucocytose légère, alors que le myélogramme présente toujours les mêmes anomalies par excès avec réaction myéloïde nette.

Les troubles hémorragiques des gencives peuvent se concevoir comme conséquence de l'hypoplaquettose. La nécrose de la muqueuse buccale et du maxillaire peuvent très bien s'expliquer comme une réaction au toxique, comme cela se voit dans diverses intoxications, par le phosphore, le plomb, etc...

Quant aux ulcères de decubitus, sont-ils la conséquence de troubles nutritifs ou en rapport avec le syndrome neurologique ? Il est difficile de le dire.

Faisant le pendant à cette constance de manifestations générales, les lésions anatomiques se retrouvent elles aussi chez tous les animaux étudiés et dans toutes les circonstances expérimentales.

Elles sont faites surtout de congestion généralisée de tous les viscères. Ceci a frappé tous les auteurs, lors des autopsies. Elle semble la conséquence d'un collapsus cardio-vasculaire

que l'on peut rapprocher de la fibrillation ventriculaire observée par HILL et CARLISLE.

La congestion frappe plus particulièrement le tube digestif et surtout l'estomac et le grêle, dont la muqueuse est souvent très altérée et hémorragique. Peut-être s'agit-il simplement ici d'une action caustique directe du produit.

Le foie n'échappe pas à cette congestion, mais présente de plus des lésions de dégénérescence graisseuse, de nécrose d'évolution rapide, ceci surtout dans les intoxications un peu prolongées. La vésicule biliaire est gonflée de bile, hypertrophiée.

Les reins et les surrénales semblent être particulièrement exposés à l'intoxication par le 2.4.D., outre la congestion générale, il existe des lésions histologiques des parenchy-mes fonctionnels de ces deux organes.

Les ganglions lymphatiques et la rate sont hypertrophiés et subissent une nécrose du tissu lymphoïde.

Une notion nous paraît utile à dégager de ces observations, c'est le fait que le 2.4.D. ne semble pas s'accumuler dans l'organisme, ni dans le foie, ni dans les tissus adipeux, comme le font la plupart des produits chlorés que nous avons étudiés. D'autre part, il ne passe pas dans le lait, ceci étant admis par tous les auteurs.

Il est difficile de rattacher tel ou tel signe présenté par les animaux de laboratoire au cours de l'intoxication par le 2.4.D. à la portion phénolique, à la portion acétique ou à la

portion chlorée de ce corps, car aucun des troubles dus au 2.4.D. ne sont caractéristiques. Ils se retrouvent à très peu près dans le tableau de l'intoxication par le phénol lui-même ou par les chloro-phénols, ou même les différents corps chlorés non phénoliques que nous avons passés en revue.

Nous croyons cependant pouvoir avancer que le 2.4.D. est beaucoup moins toxique que le phénol, à cause de la substitution d'un reste acétique à l'H. de la fonction phénol, ce qui diminue le travail de détoxication de l'organisme, puisque le phénol s'élimine par sulfo et glycuco - conjugaison de même que le chloro-phénol, alors que l'acide phénoxyacétique est éliminé tel quel dans les urines. C'est là vraisemblablement une des raisons pour lesquelles le 2.4.D. ne s'accumule pas dans l'organisme.

La congestion généralisée semble très voisine de celle des produits organiques chlorés, de même que la dégénérescence graisseuse du foie.

Les signes digestifs peuvent être provoqués par tous les produits caustiques, de même que l'irritation des muqueuses, or, le 2.4.D. pur est acide.

Un fait particulier est l'irritation conjonctivale lors de l'administration parentérale de 2.4.D. Nous n'en voyons pas d'explication sinon dans une action spécifique du produit.

La leucopénie et la plaquettopénie semblent assez originales; en effet, dans la série de corps que nous avons envisagée, nous avons trouvé une leucocytose, sauf pour le paradichlorobenzène qui donne une hypogranulocytose.

Au point de vue anatomique, les lésions sont en général assez banales, sauf peut-être l'atteinte de la surrénale qui serait moins courante. Enfin, les troubles neurologiques ne sont pas très spéciaux à l'intoxication par le 2.4.D., sauf peut-être la myotonie.

Il est intéressant, pour achever d'individualiser, autant qu'il est possible, le 2.4.D., de comparer l'administration par inhalation de ce composé, qui se révèle inoffensif par cette voie, à celle du dichlorophénol qui entraîne facilement la mort de la souris, et à celle du phénol qui provoque une paralysie du système nerveux central, un catarrhe rhino-laryngé et une broncho-pneumonie, des bourdonnements d'oreilles, des maux de tête, des évanouissements et du délire.

C)- RESUME DES FAITS

1)- L'intoxication aiguë par le 2.4.D. entraîne donc trois ordres de troubles séméiologiques :

- troubles neurologiques
- troubles digestifs
- troubles sanguins

et trois ordres de troubles anatomiques :

- lésions dégénératives du foie et des reins
- congestion généralisée
- lésions caustiques des voies digestives.

Les doses toxiques ne sont pas négligeables mais cependant modérées, de l'ordre de 400 mg/Kg.

Le 2.4.D. est loin d'être aussi toxique que certains insecticides ou fongicides, pourtant employés en agriculture à grande échelle.

2)- Les expériences d'intoxication chronique réalisées sont intéressantes, car elles permettent de conclure à l'inocuité du 2.4.D. aux petites doses, cependant très supérieures aux doses d'emploi habituelles. Nous pensons que ces travaux auraient beaucoup plus de valeur s'ils s'étalaient sur une période prolongée d'au moins une année, car ils permettraient alors de savoir ce deviennent sous les assauts répétés du toxique, le foie, le rein, le système nerveux et la moelle osseuse.

3)- Du point de vue pratique, il nous paraît capital de souligner l'importance des impuretés et des solvants dans les produits commerciaux, car ils présentent une toxicité indiscutable qui peut, dans certains cas, être supérieure à celle du principe actif.

Nous pensons qu'il serait souhaitable que les produits industriels, à l'image des produits pharmaceutiques, portent sur leur étiquette une formule détaillée, tant du produit principal que des excipients, et une notion aussi précise que possible des impuretés que la fabrication peut laisser passer. Il serait bon également d'inscrire sur l'étiquette les principaux dangers de ces produits.

4)- De plus, un certain nombre de précautions d'emploi doit être observé par les agriculteurs :

- ne pas laisser pâturer une prairie fraîchement traitée,
- ne pas traiter lorsqu'il y a du vent,
- dans les pays apicoles, ne pas traiter en période de floraison, ce qui, d'ailleurs, est presque obligatoirement réalisé, puisque le produit n'est efficace que sur les herbes jeunes.

CHAPITRE IV

PATHOLOGIE MULAIRE

I - Observations cliniques -

Nous quittons le domaine scientifique de l'expérimentation, où les notions sont claires et faciles à ranger dans une classification, pour celui de la médecine, où la schématisation est également possible, mais souvent bien factice.

Nous citerons les observations que nous avons eu la chance de pouvoir faire, grâce à l'amabilité du Professeur agrégé Michel GAULTIER.

Ces observations ont eu lieu 6 mois après la phase aiguë des troubles présentés par les ouvriers et les voisins d'une usine de fabrication du 2.4.D. Tous les signes ont été retrouvés par l'interrogatoire.

Observation n° 1 :

Monsieur M..., 56 ans, ouvrier de l'usine, employé au conditionnement des produits en poudre (c'est-à-dire sel de sodium et ester éthylique du 2.4.D.). Il arrête son travail le 11 mai 1952, alors qu'il souffrait des troubles suivants depuis 6 semaines :

- éruption prurigineuse eczématiforme des parties découvertes : mains, avant-bras, cou et face, avec bulles et croûtes melli-

sériques, infection et fièvre à 39°, accompagnée d'oedème des paupières et de sécrétion "jaunâtre" des yeux, ceux-ci étaient douloureux et rouges. Ces troubles sont réapparus lors d'une ou deux autres poussées, alors que le malade ne travaillait plus à l'usine.

- sensation du goût du produit manipulé dans la bouche.
- anorexie extrêmement marquée.
- soif intense.
- amaigrissement de 15 Kg. en 2 mois.
- maux de tête durant toute la journée pendant la durée de l'éruption.
- grande fatigue.
- crampes le soir au coucher et le matin.
- insomnies pendant l'éruption.
- vertiges.
- bourdonnements d'oreilles après déjeuner.
- sensibilité particulière de l'ouïe, les bruits l'énervent (bruits que fait sa femme en lavant la vaisselle).
- quelques troubles psychiques, idées de suicide, "il pense qu'il ne va pas guérir", changement de caractère, devient taciturne.
- quelques troubles respiratoires, toux, gêne respiratoire, essoufflements, respiration sifflante.
- le médecin consulté à l'époque des troubles note un gros foie, il pratique un examen d'urine qui montre l'absence de pus, de sucre et d'albumine.

A l'examen, 6 mois après :

- aspect enluminé du visage.

- gros foie.
- tension artérielle à 15-10.
- persistance sur les avant-bras de parakératoses : petites verrues planes blanches et lisses.
- quelques taches brunes que le sujet dit être apparues depuis l'éruption, mais qui semblent bien être des éphélides (siègent aux parties découvertes).

Observation N° 2 :

Madame D...., 43 ans, travaille à l'usine du 26 Novembre 1951 au 2 Juillet 1952, à l'embidonnage de l'ester éthylique du 2.4.D. en solution huileuse.

- habituellement soif impérieuse, l'obligeant à boire plusieurs bouteilles d'eau minérale par jour.
- léger essoufflement.
- amaigrissement.
- lors d'un épanchement accidentel du produit en grande quantité sur le sol, apparition de maux de tête intolérables à prédominance occipitale, douleurs de la nuque, bourdonnements d'oreilles, malaise général avec impression de fièvre (non vérifiée au thermomètre). Ces troubles n'ont duré qu'une journée.
- lors d'un changement d'occupation (empaquetage du sel de sodium) apparition sur les mains d'une dermite papuleuse très prurigineuse, avec sensation de brûlure qui empêche de dormir. Cette éruption dure 3 semaines, mais n'empêche pas la malade de travailler.
- lors de notre examen, nous n'avons trouvé aucun signe anormal. La tension artérielle était à 14-8.

Observation N° 3 :

Madame B...., 54 ans, ouvrière d'usine, employée au conditionnement du sel de sodium - arrête son travail le 30 mai, alors qu'elle souffrait depuis 1 mois de douleur de l'hypochondre droit. Le médecin trouve alors un gros foie. La malade souffrait de troubles digestifs, ses urines étaient foncées, elle présentait un subictère des conjonctives.

Lors de l'arrêt de travail, l'épisode digestif ci-dessus semble terminé, mais la malade éprouve alors :

- des maux de tête.
- un goût sucré dans la bouche, quand elle manipule le sel de sodium en particulier.
- soif très importante.
- anorexie.
- amaigrissement.
- fatigue.
- crampes dans les mollets.
- oppression, sensation de constriction thoracique, léger essoufflement.
- pas d'albumine dans les urines.

Lors de notre visite, nous avons trouvé un gros foie sensible, le reste de l'examen étant négatif, la tension artérielle était de 14-8.

Observation N° 4 :

Madame H...., 33 ans, ne travaille pas à l'usine, mais habite depuis 16 ans une maison située à 200 m. de la fabrique.

Elle présente un amaigrissement très important, puis du 6 au 13 janvier, des métrorragies avec apparition des purpura, surtout localisé aux bras et aux jambes; par la suite, quelques éléments sur le tronc.

Elle est hospitalisée pour transfusions et examens complémentaires. Au cours de son séjour à l'hôpital, on lui trouve une grosse rate, mais pas de ganglions et pas de fièvre (on aurait parlé d'un accès de paludisme à l'hôpital. La malade n'a jamais séjourné en pays impaludé, mais le père et le mari sont allés aux colonies).

Elle est très gênée par l'odeur qui se dégage de l'usine "odeur d'éther, de teinture d'iode". L'eau de pluie employée comme eau de boisson avait la même odeur. De plus, les éructations présentaient également cette odeur.

La malade se plaignait également :

- de crampes dans les jambes.
- de céphalées.
- mais pas de troubles du sommeil.
- idées de suicide (la malade paraît assez pusillanime, elle pleure lors de l'interrogatoire, à l'évocation de ses ennuis passés).

- par ailleurs, "goût d'éther, de teinture d'iode , de chlore" dans la bouche.
- soif très impérieuse.
- anorexie.
- diarrhée.
- maux de gorge.
- la malade signale qu'elle était obligée de fermer les fenêtres la nuit, car ses enfants se mettaient à tousser en dormant dès que l'on sentait l'odeur caractéristique.

Lors de notre examen, aucun signe pathologique n'a attiré notre attention, nous avons trouvé seulement un seul ganglion dans chaque aisselle - la tension artérielle était de 13-9.

Observation N° 5 :

Madame B...., 44 ans, habite à 500 m. de l'usine, mais n'y travaille pas.

- maux de tête.
- bourdonnements d'oreilles.
- lassitude.
- jambes lourdes, la nuit surtout.
- palpitations.
- gêne respiratoire à la montée d'un escalier.
- suffocation lorsque le vent apporte une grosse bouffée de gaz.
- très gênée par l'odeur des fumées de l'usine.
- cette odeur l'empêche de dormir à moins de fermer les fenêtres.
- gorge sèche.
- soif intense.

- les enfants se plaignent également de soif importante.
- à l'époque des troubles, l'examen d'urine s'est montré normal.

Lors de notre visite, l'examen a été entièrement négatif.

Observation N° 6 :

Madame B...., 24 ans, ne travaille pas à l'usine, mais séjourne pour son travail à 300 m. de celle-ci et habite également tout près (400 m. environ).

- fatigue.
- jambes lourdes (pas de varices).
- gastralgie à type de brûlure.
- anorexie.
- petit amaigrissement.
- très incommodée par l'odeur dégagée de l'usine - il lui est arrivé en sortant fortuitement de chez elle, d'être prise de nausées et d'une poussée d'urticaire.
- puis départ en vacances, tous les troubles disparaissaient.
- les nausées et l'urticaire réapparaissaient à son retour.

A l'examen, tension artérielle à 12-9, coeur et poumons normaux, pas de ganglions, gorge normale, foie sensible.

Observation N° 7 :

Monsieur L...., 38 ans, n'est pas employé dans l'usine, mais travaille et habite tout près de l'établissement (500 m.).

- se plaint de l'odeur très gênante de "teinture d'iode".
- céphalée occipito-temporale.

- grande gâtigue.
- douleurs d'estomac à type de crampes.
- à l'époque des troubles, gros foie, constaté par son médecin.
- soif très intense.
- obligé de fermer les fenêtres à cause de l'odeur.
- examen d'urine négatif.

A l'examen physique lors de notre visite, rien à signaler.

Observation N° 8 : (nous n'avons pas interrogé et examiné nous-mêmes ce malade)

Monsieur T...., 65 ans, habite assez loin de l'usine
(1.500 m.)

- soif.
- nausées.
- picotements de la gorge.
- suffocations lors des bouffées de vapeur amenées par le vent.

Observation N° 9 : (l'interrogatoire et l'examen n'ont pas été faits par nous)

Madame D...., 60 ans, habite Paris et vient passer le week-end à 1.500 m. de l'usine.

- picotements de la gorge.
- nausées.
- vomissements.
- étourdissements survenant la nuit.

Il faut noter que cette personne a présenté antérieurement des accidents digestifs et hépatiques.

Nous avons eu connaissance par ailleurs des malaises présentés par les voisins d'une autre usine de fabrication du 2.4.D. Le tableau clinique est très voisin de celui que nous avons pu observer, faits de céphalées, vomissements, diarrhées, oedèmes des paupières, douleurs de la nuque, douleurs lombaires, insomnies, oppression survenant surtout la nuit et cessant après fermeture des fenêtres.

Nous avons fait une troisième série d'observations dans une usine de province. Nous y avons recueilli des renseignements très différents, en ce sens que les ouvriers n'ont jamais ressenti aucun trouble.

Nous avons questionné 2 ouvrières employées au conditionnement, âgées de 40 et 45 ans, travaillant depuis plusieurs années à ce même emploi. Elles nous ont affirmé n'avoir jamais ressenti la moindre fatigue et la moindre céphalée. Cependant, lorsqu'elles emballent le sel de sodium, elles ont dans la bouche un goût sucré assez particulier qu'elles comparent à celui de la "saccharine".

L'ingénieur de l'établissement, âgé de 30 ans environ, et travaillant à l'usine depuis plusieurs années également, circulant dans tous les ateliers, n'a jamais remarqué aucun trouble. Il confirme la sensation sucrée dans la bouche quand on travaille le sel de sodium du 2.4.D. sous forme de poudre.

Un contremaître âgé de 48 ans, ancien prisonnier de guerre, ayant présenté autrefois des troubles hépatiques, nous dit n'avoir jamais éprouvé ni maux de tête, ni fatigue. Lui aussi

insiste sur le goût comparable à la "saccharine" qu'on ressent lors du broyage et de l'emballage du sel sodique.

Nous avons enfin interrogé un jeune ouvrier de 20 ans, qui travaille au-dessus des cuves à réaction, et a semblé n'avoir jamais ressenti le moindre trouble.

Toutes nos questions ont reçu des réponses négatives, en particulier nous n'avons trouvé aucune hyper-sensibilité de l'ouïe, aucune céphalée, aucun trouble sensitif ou moteur, aucun trouble de l'appétit.

La soif impérieuse, l'amaigrissement constant et les insomnies relatés par nos autres malades ne sont absolument pas retrouvés dans cette usine.

Nous devons dire que les conditions d'aération et de ventilation, de stockage de matières premières et des produits finis, sont excellentes. En particulier, il n'existe pas de stockage des fûts vides retournés par les consommateurs, ce qui représente une source importante de pollution de l'air, soit par la poudre, soit par des vapeurs de 2.4.D. Il n'y a d'ailleurs jamais eu aucune plainte des voisins de cette usine, au sujet de troubles ressentis par les humains ou de dégâts causés aux cultures. Nous avons d'ailleurs pu remarquer des plantes variées aux alentours immédiats de l'usine, et en particulier, dans la cour même de l'établissement, un arbre qui ne semblait pas avoir souffert de l'action du 2.4.D. fabriqué à quelques mètres.

Cela témoigne de l'efficacité du système d'aspiration dans les ateliers et de la bonne épuration des gaz évacués.

Nous avons remarqué lors de la visite de la première usine, que les personnes qui ressentaient le maximum de troubles étaient les voisins de la fabrique où les ouvriers du conditionnement, et non pas ceux des ateliers de fabrication. Cela tenait au fait que toutes les opérations chimiques se passaient en vase clos, et qu'ainsi, les ouvriers étaient à l'abri des gaz et vapeurs toxiques.

Ces observations concordent avec celles du Dr. ASSOULY (16), qui ne relève des troubles que chez les ouvriers conditionneurs ou chez ceux effectuant l'ouverture de la dernière cuve de la chaîne des opérations chimiques, cuve "d'où se dégage encore une forte odeur de phénol".

Toutes les vapeurs captées à l'intérieur de l'usine sont rejetées dans l'atmosphère après épuration. La différence entre les deux usines que nous avons visitées consiste dans l'efficacité du système d'épuration des gaz évacués.

Dans la première, les précautions étaient rudimentaires, elles se sont améliorées par la suite; dans la seconde, elles étaient très poussées, et les gaz sortant de la tour d'épuration ne contenaient plus que très peu de phénol et pas du tout de 2.4.D. C'est pourquoi on n'a relevé aucun préjudice dans le voisinage de cette fabrique.

II - Faits analogues retrouvés dans la littérature -

Nous avons cherché dans la littérature des observations semblables, mais nous n'avons trouvé que quelques troubles sans importance.

WILLARD (107) dir que quelques personnes sont allergiques au 2.4.D., certains sujets ont pu être incommodés par ce produit. Dans le "Farmers Bulletin" (7), on trouve cependant cette notion intéressante : les personnes sensibilisées aux phénols peuvent avoir quelques désagréments avec le 2.4.D. Les impuretés peuvent constituer un danger pour la peau à forte concentration.

Soulignant le rôle toxique indiscutable des impuretés, MITCHELL (81) écrit que le 2.4.D. pur est peu ou pas toxique pour l'homme, mais il émet des réserves pour les préparations livrées dans le commerce, qui contiennent des impuretés et des solvants.

LEHMAN (72) pense qu'il y aurait peut-être un risque à la manipulation de préparations concentrées de 2.4.D.

Dans un article anonyme (9), on peut lire : "Le 2.4.D. n'est pas toxique, cependant l'inhalation de grosses quantités de vapeur entraîne des nausées".

MITCHELL et MARTH (85), dans un livre intitulé "Growth regulators for garden, field and orchard", pensent que le 2.4.D. aux doses herbicides, est absolument inoffensif pour l'homme et les animaux. Il convient cependant d'éviter les doses fortes. Ils citent enfin le fait suivant, que des ouvriers manipulant tous les jours de grosses quantités de 2.4.D. depuis plusieurs années, n'ont présenté aucun trouble.

BUCHER (25), dont nous avons étudié plus haut les remarquables travaux, pense que le 2.4.D. n'est pas toxique per os pour l'homme et les animaux.

De même, BISCHOPP (19) n'a pas trouvé de réaction toxique chez l'homme par l'emploi des herbicides du type du 2.4.D.

Enfin, comme conclusion à leur très intéressant travail, ARVY et GABE (déjà cités), écrivent que le 2.4.D. n'est pas toxique pour l'homme, mais ils invitent cependant à une grande prudence dans l'emploi généralisé de ces produits.

III - Interprétation des signes cliniques -

Il ressort de ces observations que la plupart des troubles sont imputables aux phénols. L'odeur très désagréable dont se plaignent les malades, et que nous avons senti nous-mêmes, est celle du dichlorophénol. Nous avons pu comparer avec celle émanant d'un flacon de dichlorophénol pur.

Le 2.4.D. en poudre livré à la consommation que nous avons senti avait également la même odeur, mais très atténuée. Signalons que celle-ci est particulièrement tenace, qu'elle se fixe sur les vêtements. Elle est perceptible pour une concentration de 1 pour 20 millions dans l'air.

Le phénol pur existe certainement, mais en faible quantité, dans les gaz d'évacuation des usines. Il semble que la fixation de chlore sur le noyau du phénol augmente un peu son action irritante et caustique et sa toxicité générale.

C'est un fait général en toxicologie que plus il y a d'atomes de chlore dans une formule, plus la toxicité du corps est grande. FABRE le remarque à propos des chloronaphtalènes ("Leçons de toxicologie" déjà citées).

Dans l'étude de TRUHAUT sur le pentachlorophénol, cette assertion se vérifie encore. Le phénol pentachloré est considéra-

blement plus toxique que le phénol et 8 fois plus toxique que le phénol dichloré.

Quoi qu'il en soit, l'irritation des muqueuses rhinolaryngées, bronchiques et visuelles s'explique très bien par l'action de ces corps phénoliques.

Par ailleurs, les troubles digestifs, anorexie, vomissements, gastralgies, salivation, amaigrissement, les troubles tels que vertiges, évanouissements, bourdonnements d'oreilles, céphalées, troubles psychiques, se retrouvent dans les intoxications chroniques par inhalation de vapeurs de phénol.

En somme, tous les troubles présentés par nos malades peuvent s'expliquer par l'inhalation des vapeurs de phénol et de dichlorophénol contenues dans les gaz d'évacuation de l'usine.

Il semble cependant qu'il faille isoler 3 signes qu'on ne retrouve pas dans les descriptions classiques, et qui pourraient être particuliers au 2.4.D. Ce sont :

- le goût spécial dans la bouche, goût sucré pour les uns, goût indéterminé pour les autres.
- l'hypersensibilité de l'ouïe.
- la soif ardente.

Mais ceci prête encore à discussion.

- la soif n'est pas un signe très significatif et elle peut être conditionnée par le goût désagréable que les malades éprouvent en permanence, il est également possible qu'elle soit une conséquence de l'irritation de la muqueuse buccale.

- l'hyper-sensibilité de l'oreille semble assez particulière, nous l'avons trouvée chez les malades de la première usine; de

plus, ASSOULY la signale dans ses observations. Nous ne l'avons cependant pas retrouvée lors de l'interrogatoire des ouvriers de la troisième fabrique. Nous pensons pouvoir retenir ce signe, puisqu'il se vérifie pour 2 séries d'observations, dans des lieux très différents.

- le goût sucré dans la bouche est certainement dû au produit manipulé. Toutes les personnes que nous avons interrogées nous l'ont affirmé en précisant qu'il s'agissait toujours du sel de sodium du 2.4.D. pulvérulent. C'est également un des signes que le Dr ASSOULY signale comme devant être certainement rattaché au 2.4.D.

Nous avons nous-mêmes goûté ce produit et après une impression d'amertume et de causticité au premier contact de la muqueuse linguale, nous avons en effet constaté le développement d'une saveur sucrée particulière, un peu douceâtre, envahissant toute la bouche, assez désagréable et persistant pendant au moins 2 heures pour un simple contact de la pointe de la langue avec la poudre de 2.4.D. Nous sommes tombés d'accord avec les ouvriers pour rapprocher ce goût sucré spécial de celui de la "saccharine".

Quant à l'atteinte hépatique objectivée par la découverte d'un gros foie sensible à la palpation, elle existe dans les observations N° 1 et N° 3, mais dans la première, il peut s'agir d'une atteinte éthylique, car le malade présente un faciès caractéristique et avoue boire 2 litres de vin par jour; dans la deuxième, il s'agit de toute évidence d'un épisode ictérique avec urines foncées et subictère des conjonctives, indépendant de l'intoxication. D'ailleurs, HILL et CARLISLE, dans les conclu-

sions de leurs travaux, ont été frappés de n'avoir jamais observé d'ictère. Ceci prend une certaine valeur du fait qu'ils ont opéré sur 800 animaux, dans des conditions très variées.

La malade N° 6 présentait, lors de notre examen, un foie légèrement sensible à la pression, mais qui ne semblait pas augmenté de volume, ceci est trop banal pour pouvoir en faire un signe caractéristique de l'intoxication qui nous occupe.

D'autre part, l'eczéma de l'observation N° 1, la dermatite de l'observation N° 2, l'urticaire de l'observation N° 6, nous paraissent être de nature allergique et ne sont pas non plus bien spécifiques. Ces constatations concordent avec les observations de deux auteurs américains, que nous avons cités plus haut, et qui parlent d'allergie au 2.4.D. pour l'un, et pour l'autre, de troubles chez les personnes sensibilisées au phénol.

Le cas de Mme H.... (observation N° 4) est bien angoissant. S'agit-il d'hémorragies par hypoplaquettose comme HILL et CARLISLE l'ont observé chez le chien ? S'agit-il d'un phénomène purement fortuit ? Il est difficile de trancher. Cette personne est particulièrement exposée du fait de la proximité immédiate de son habitation, du fait aussi qu'elle se sert de l'eau de pluie comme boisson. Il est certain que le toit de sa maison est couvert d'une couche importante de produits émanant de l'usine, et ce dépôt doit contenir du 2.4.D., car certaines plantes de son jardin sont mortes. L'eau de pluie en lavant la toiture doit se charger d'une quantité importante de produit.

Une série d'examens biologiques, numération des plaquettes par exemple, et d'examens chimiques, recherches du 2.4.D. dans

l'eau de pluie s'imposent; nous avons pu obtenir quelques résultats qui sont tous négatifs (les prélèvements ont été faits 6 mois après les troubles).

IV - Risque toxique pour les utilisateurs -

Les personnes appelées à employer le 2.4.D. sont surtout les agriculteurs et leurs ouvriers.

Ils reçoivent les produits en fûts ou en caisses métalliques, et c'est à l'ouverture de ces récipients que commence pour eux le risque.

Les sels de sodium, d'ammonium ou d'alkanolamine ne sont pas volatils, mais les esters éthylique, méthylique ou butylique le sont quelque peu à forte concentration. Dilués dans l'eau, ils ne sont plus volatils, à moins que la température ne dépasse 25°. Or, nous avons vu que l'inhalation de concentrations importantes pouvait entraîner des nausées et chez les personnes sensibilisées, de l'urticaire ou autres désagréments d'ordre allergique. Il convient donc d'ouvrir les bidons de produits à base d'ester à l'air libre, d'autant plus que les esters sont présentés en solution huileuse et qu'il n'est pas recommandé de respirer les vapeurs des composés aromatiques que ces huiles peuvent contenir. Il convient également de jeter les bidons vides loin des points d'habitation ou de les rincer avec les mêmes précautions qu'on rincera les appareils de pulvérisation.

Lors de la dilution des produits commerciaux, quelle que soit leur nature, les ouvriers devront prendre soin d'éviter

tout contact des produits concentrés avec la peau. Nous avons vu en effet l'action caustique et eczématogène de ces produits.

De plus, les solvants huileux et les impuretés de toute nature que contiennent les produits techniques ont une action irritante connue pour l'épiderme.

Enfin, au cours de la pulvérisation, les ouvriers sont exposés au brouillard permanent qui règne autour de l'appareil. Nous ne pensons pas qu'aux concentrations d'emploi de l'ordre de 0,4 à 3 pour 1.000, il y ait un risque quelconque d'intoxication par voie cutanée ou par inhalation.

Tous les auteurs affirment qu'à ces concentrations, il ne peut se produire aucun trouble.

Nous pensons que les précautions prises pour assurer du point de vue agronomique, une réussite du traitement et écarter tous dangers pour les cultures avoisinantes suffisent pour assurer également une préservation des ouvriers. Ces recommandations techniques, répétées par tous les fabricants (1) ont trait, nous l'avons vu, au sens et à la vitesse du vent d'une part, à la grosseur et à la forme des jets, à la pression de pulvérisation d'autre part.

L'épandage des produits en poudre présente à notre avis un danger plus grand; en effet, ils sont en général plus concentrée que les produits à dissoudre dans l'eau. Les poudres livrées au commerce sont utilisées telles quelles et titrent 17

(1) Nous avons eu en mains la documentation technique des firmes suivantes (dans l'ordre alphabétique) : Cie Française des Produits Industriels, Pêchiney-Progil, La Quinoléine, Rhône-Poulenc, St-Gobain et Sandoz.

pour 1.000 de 2.4.D. Il est donc recommandable, quand leur emploi est obligatoire, de prendre un maximum de précautions, surtout quand il s'agit d'esters dont on a vu la toxicité plus grande que celle des composés salins.

Reprenons maintenant les quelques problèmes que nous nous étions posés au cours de l'introduction, et essayons de leur donner une réponse.

1 - Y a-t-il un danger à consommer des plantes fraîchement traitées ?

Nous avons vu la réponse donnée à cette question par les nombreux auteurs qui ont fait pâturer des animaux variés dans des prairies arrosées depuis peu, à des doses quelquefois doubles ou triples de la dose normale. Aucune de ces expériences n'a mis en évidence quelque trouble que ce soit chez les herbivores.

TANNON (98) transpose à l'espèce humaine et conclut son rapport devant l'Académie de Médecine en ces termes : "L'absorption d'aliments traités ne peut entraîner d'intoxication, étant donné la faible dose qu'ils pourraient à la rigueur contenir".

De plus, aucun traitement désherbant ne se pratique à la phase de maturité des plantes, si bien qu'entre le traitement qui se fait au stade herbacé et la consommation, il s'écoule de longs mois pendant lesquels les intempéries se chargent de laver abondamment les plantes cultivées, alors que les mauvaises herbes sont mortes depuis longtemps (3 semaines après le traitement). C'est à peu près la conclusion de LEHMAN (70) : "la toxicité aiguë est basse, et les phénomènes atmosphériques diminuent

encore les risques d'intoxication chronique".

2 - La viande des animaux ayant consommé du 2.4.D. risque-t-elle d'être toxique ?

Nous croyons pouvoir dire qu'il n'en est rien. En effet, tous les auteurs affirment que le 2.4.D. ne s'accumule pas dans l'organisme, en particulier, jamais dans le foie et les tissus adipeux, qui sont les lieux électifs de refuge de nombreux toxiques.

De plus, si les précautions prescrites par tous les spécialistes agronomes ou fabricants, de ne pas laisser paître les animaux immédiatement après un traitement, sont respectées, le risque de retrouver du 2.4.D. dans la viande de boucherie est pratiquement éliminé.

3 - Le lait, nous l'avons vu tout au long de l'exposé des expériences, ne contient jamais de 2.4.D.

4 - Les articles de GUILMION sur les abeilles posent le problème d'un gros risque d'intoxication du miel par le 2.4.D. En effet, d'après les calculs de l'auteur, c'est environ 200 gr. de 2.4.D. par jour que l'ensemble des butineuses rapporterait à la ruche avant de mourir. Ceci constituerait un gros danger si les traitements désherbants s'effectuaient en période de floraison, mais nous l'avons vu maintes fois, ces traitements sont obligatoirement faits, pour être efficaces, au tout début de la végétation des plantes, à une époque où les abeilles ne sortent pas encore et où il n'y a pas encore de fleurs. Les conclusions de GUILMION restent cependant intéressantes pour le cas où le

2.4.D. trouverait une application agronomique à pratiquer en pleine période florale.

5 - Un dernier point reste à préciser : que devient la chair des poissons des étangs ou cours d'eau désherbés chimiquement ?

Nous pensons que le 2.4.D. ne s'accumule pas plus dans les tissus des poissons qu'il ne le fait dans ceux des mammifères. A supposer que le 2.4.D. s'accumule dans tel ou tel organe, étant donné les très faibles concentrations atteintes, 1 pour 5.000.000 dans les étangs, il serait bien extraordinaire que la concentration s'élève au point d'être toxique pour l'homme qui consommerait l'animal, sans que le poisson lui-même en meure.

V - Les hormones de croissance ont-elles un rôle cancérigène ?

C'est la question qui s'était posée à de nombreux observateurs, en voyant comment les plantes réagissaient aux hormones végétales à dose toxique. La croissance exagérée et monstrueuse, les tumeurs multiples présentées par les végétaux avaient fait naître cette idée que les phytohormones pourraient être cancérigènes pour l'homme et les animaux.

Nous croyons pouvoir dire qu'il n'en est rien, nous appuyant pour cela sur les travaux de 3 auteurs différents.

En 1933, FISCHER nie tout pouvoir excito-mitotique aux hormones végétales.

En 1946, ARVY et GABE n'ont trouvé à l'examen histologique des animaux intoxiqués, aucune mitose d'aspect anormal, ou

en nombre trop grand, et ceci même dans les tissus où la division cellulaire est la plus active. Les auteurs affirment que le 2.4.D. n'a pas de pouvoir excito-mitotique, que ce n'est pas non plus un poison caryoclasique.

Certains auteurs pensaient que le 2.4.D. inhiberait une greffe tumorale, mais n'empêcherait pas le développement d'une tumeur. BUCHER (déjà cité) reprenant cette idée, greffe un sarcome transplanté dont il précise le N° chez des animaux qu'il intoxique par le 2.4.D. Il n'observe aucune accélération de la croissance du sarcome.

D'autre part, TRUHAUT (101 et 102) ne trouve pas d'action cancérigène aux substances de croissance.

Les professeurs SIMONET (93) et TANNON (98), dans des rapports présentés devant des Sociétés différentes, concluent tous deux en s'appuyant sur les auteurs que nous citons, que le 2.4.D. n'a pas d'action cancérigène.

6 - Le professeur agrégé M. GAULTIER nous posait un jour cette question : "A supposer qu'un homme absorbe une grosse dose de 2.4.D., en vue de suicide par exemple, que se passerait-il ?"

Deux éléments de réponse sont cités par ASSOULY (16) :

- Des observateurs ont eu connaissance de quelques absorptions accidentelles de 2.4.D. sans que les sujets aient été incommodés.

- KRAUSS dit avoir absorbé 0,50 gr par jour pendant 3 semaines, sans aucun trouble.

De plus, HILL et CARLISLE ont observé qu'ils ne pouvaient donner de grosses doses de 2.4.D. par la bouche aux singes, car ceux-ci vomissaient immédiatement.

Il semble que les animaux capables de vomissements se défendent de cette manière contre l'agression d'un corps caustique.

Nous pensons donc qu'un homme qui absorberait une dose importante de produit vomirait immédiatement et se débarrasserait ainsi de la plus grosse partie du toxique. On peut imaginer quelques douleurs d'estomac faisant suite à cet événement, et peut-être aussi quelques troubles intestinaux, mais il est peu probable que l'on retrouve les troubles nerveux et sanguins attachés à l'intoxication par voie parentérale.

La partie du produit qui subsisterait dans l'organisme serait éliminée rapidement par les selles et par les urines, sous forme de glycuco et de sulfo-conjugués, à supposer toutefois l'intégrité fonctionnelle des émonctoires.

Nous pensons donc que la dose tolérable par l'homme qu'un auteur américain, dans le bulletin de la Food and Drug Association (1) fixe à 500 mg/Kg, ne présente qu'un intérêt indicatif; en effet, au-delà d'une certaine quantité, l'homme vomirait le contenu de son estomac, et la dose qu'il aurait ingérée primitivement n'aurait plus de signification.

Au terme de ce travail, nous sommes dans l'incapacité de répondre à une dernière question : Quelles seraient les réactions de l'organisme à une intoxication prolongée, répétée pendant plusieurs années ?

Nous sommes réduits à émettre quelques hypothèses.

Le 2.4.D. entraîne une réaction par excès des éléments granuleux de la moelle osseuse. Que deviendrait à la longue la moelle, après des excitations répétées ?

Le foie et le rein, qui assurent volontiers la détoxification de l'organisme lors d'un assaut unique, ne seraient-ils pas lésés par un empoisonnement continu ? Il serait intéressant de faire, chez des animaux soumis à des doses répétées de 2.4.D., des épreuves fonctionnelles hépatiques et rénales à intervalles réguliers.

Le tube digestif aurait, lui aussi, à souffrir de lésions caustiques ainsi répétées.

Il n'est pas jusqu'aux poumons et aux bronches qu'il faudrait explorer systématiquement, dans un essai prolongé d'intoxication par inhalation.

Nous pensons pouvoir répondre partiellement à ces questions, à la lumière de nos observations et des faits relatés dans la littérature.

Le pronostic de l'absorption répétée de 2.4.D. semble en effet relativement bénin, comme en témoigne l'exemple des ouvriers manipulant depuis plusieurs années le 2.4.D. sous toutes ses formes, et ne présentant aucun trouble hépatique ou rénal.

Retenons cependant le danger possible pour le sang et la moelle osseuse, qu'il serait bon de préciser, afin de connaître les signes d'une intoxication prolongée aussi bien que l'on connaît ceux de l'absorption massive, et de prendre les mesures

d'hygiène industrielle, de protection technique et de surveillance médicale pour les ouvriers des usines de fabrication ou ceux des exploitations agricoles exposés aux poussières ou aux vapeurs de ces produits pendant de longues années.

C O N C L U S I O N S

Nous allons essayer de dégager de cette étude les quelques notions essentielles qui nous ont paru s'imposer, après l'exposition et la discussion des faits. Nous préciserons en quelques lignes schématiques, les grands traits de cette question de la toxicité des herbicides hormonaux de nature phénoxyacétique.

I - Intoxication aiguë -

Les désherbants phénoxyacétiques présentent, comme l'ont montré tous les travaux que nous avons relatés, une toxicité aiguë certaine.

Tous les auteurs que nous avons étudiés ont pu intoxiquer mortellement les animaux d'expérience avec des doses suffisantes de 2.4.D. ou des produits voisins.

Ces doses sont relativement importantes, de l'ordre de 400 mg/Kg de poids vif.

La toxicité aiguë est indiscutable, mais elle est faible. Elle est en particulier bien inférieure à celle des produits comparables, d'usage agricole, comme les insecticides ou les fongicides, dont l'emploi est extrêmement répandu et les quantités utilisées chaque année au moins aussi importantes que celles de 2.4.D.

Dans la pratique, l'intoxication aiguë ne semble pas à craindre, étant données les faibles doses et les faibles concentrations utilisées en agriculture.

Dans les usines de fabrication, les ouvriers peuvent être exposés à des concentrations plus dangereuses. Il convient donc de prendre dans ces établissements, les précautions indispensables pour éviter toute intoxication.

Nous avons vu que le 2.4.D. ne se prête guère à une intoxication criminelle, car la dose mortelle pour un homme est considérable, et le volume représenté par cette quantité beaucoup trop important. Le suicide par un de ces produits herbicides semble voué à l'échec, puisque nous avons vu que l'ingestion de 2.4.D. entraînerait immédiatement des vomissements qui élimineraient la plus grande partie du produit.

Parmi les corps étudiés, nous croyons pouvoir établir la classification suivante, par ordre croissant de toxicité :

- 1 - sel de soude du 2.4.D.
- 2 - sel d'ammoniaque du 2.4.D.
- 3 - esters du 2.4.D.
- 4 - 2.4.5.T. sous toutes ses formes
- 5 - M.C.P.A.

II - Intoxication chronique -

L'intoxication chronique par les phénoxyacides a été assez peu étudiée. Nous pensons pouvoir dire que l'absorption prolongée ou le contact réitéré avec l'épiderme et les muqueuses n'entraîne pas de manifestation pathologique importante.

Nous retiendrons cependant les possibilités de réaction allergique telles que l'eczéma, l'urticaire, les céphalées et les nausées, déclanchées soit par l'inhalation de poussières ou de vapeurs de 2.4.D., soit plus rarement par contact avec la peau. Deux troubles méritent d'être isolés et imputés en propre au 2.4.D. :

- la soif ardente, que tous les malades nous ont signalée, les obligeant à boire plusieurs litres d'eau par jour,

- le goût sucré dans la bouche, goût "sacchariné" plus exactement, persistant toute la journée, et pouvant gêner l'appétit et conditionner en partie l'impression de soif; encore que le dichlorophénol soit capable de donner un goût voisin.

Il ne faut pas perdre de vue le risque toxique présenté par les impuretés de nature phénolique contenues dans les produits commerciaux.

La toxicité propre des solvants utilisés dans les préparations livrées à l'utilisateur, tels que les huiles minérales, les polyéthylène-glycols et les N-butylalcools, est considérable et supérieure dans quelques cas à celle du principe actif. Nous avons exposé cette toxicité au cours du développement de nos arguments. Nous avons mis en évidence les très grandes variations de susceptibilité des animaux de laboratoire à l'agression toxique, et cela au sein d'une même espèce, ou entre espèces différentes.

Ceci nous incite à beaucoup de prudence dans l'application des résultats expérimentaux à l'homme.

Nous en sommes réduits aux hypothèses pour les conditions d'intoxication différentes de celles de nos observations, et nous nous demandons, à la lumière des expériences de laboratoire, si les organes particulièrement touchés par le toxique, comme le foie et le rein et surtout la moelle osseuse, ne présenteront pas à la longue des lésions graves provoquées par de multiples agressions du toxique, entraînant à chaque fois une réaction de défense de l'organe en cause.

Il serait bon de surveiller les personnes exposées à des intoxications répétées quant à leurs fonctions hépatique, rénale et hématopoïétique.

Nous avons pu montrer, après collection de l'avis de nombreux auteurs, que les herbicides hormonaux n'avaient pas d'action cancérigène connue actuellement.

Des études sérieuses de différents chercheurs français et étrangers l'affirment. En particulier, l'administration parentérale quotidienne de dose relativement importante de 2.4.D. chez le chien ne change en rien, et en particulier, n'accélère pas la croissance de tumeurs transplantées.

Les produits alimentaires, tels que la viande ou le lait, d'animaux ayant consommé du 2.4.D. ou les végétaux ayant reçu un traitement hormonal désherbant, ne contiennent plus de 2.4.D. au moment de la consommation, comme nous l'avons démontré en cours d'exposé. Une réserve est à faire pour le miel qui pourrait contenir une certaine quantité de produit, si on employait le 2.4.D. ou les produits voisins pour un traitement en pleine

période florale. Il n'en est rien actuellement, le désherbage chimique se faisant au tout début de la végétation, au stade herbacé des mauvaises herbes et par conséquent, aussi des cultures.

III - Précautions à prendre -

Un certain nombre de précautions dans l'emploi généralisé et la fabrication des phénoxyacides semblent la conséquence logique de tous les faits que nous avons résumés plus haut.

1 - A la fabrication :

Il serait souhaitable que les fabricants fassent tous leurs efforts pour diminuer au maximum la quantité d'impuretés de nature phénolique ou autre, de la composition des produits définitifs livrés à l'utilisation. Ce serait un moyen efficace de réduire le risque toxique pour les ouvriers qui manipulent ces produits, en particulier pour les agriculteurs.

Il faut réaliser toutes les opérations chimiques en vase clos et prévoir pour les manipulations, le conditionnement des produits pulvérulents ou volatils, un système d'aspiration suffisant, ou le port de masques adéquats, lorsque la ventilation est impossible.

En outre, il convient d'épurer au maximum les gaz évacués des usines, de manière à supprimer les accidents que nous avons observés. Cela est possible, puisque la deuxième usine que nous avons visitée l'avait réalisé parfaitement, et qu'aucune plainte n'avait été portée par les voisins de cet établissement.

2 - A l'utilisation :

Ce sont les agriculteurs et leurs ouvriers qui utilisent les désherbants.

Il convient de les initier aux dangers d'intoxication par ces corps. Pour ce faire, nous pensons qu'il convient d'ajouter à la fiche technique précisant les précautions d'emploi d'ordre agronomique, une série de recommandations hygiéniques comportant les quelques idées suivantes :

- n'ouvrir les récipients qu'à l'air libre.
- éviter tout contact de la peau ou des muqueuses avec les produits concentrés. Après dilution dans l'eau, le risque est beaucoup moins important.
- porter si possible des gants et un masque protecteur, même rudimentaire, lors des pulvérisations.
- jeter les récipients vides loin des cultures, mais aussi loin des habitations, ou les rincer avec les mêmes précautions que les appareils pulvérisateurs.

Nous pensons que l'application scrupuleuse des prescriptions agronomiques qui sont minutieusement étudiées par les fabricants, garantissent bien entendu l'efficacité de l'opération de désherbage, mais aussi impliquent un certain nombre de précautions qui mettent ceux qui exécutent le travail à l'abri de la plupart des risques. Ces prescriptions ont rapport :

- à l'époque précise des traitements (évitant ainsi de souiller les plantes comestibles).
- au type d'appareil à employer (évitant les brouillards trop fins qui réaliseraient un véritable aérosol).

- à la vitesse maxima tolérable du vent et à la direction de celui-ci (les ouvriers inhalent moins de produit quand il n'y a pas de vent).
- à la dose à utiliser à l'hectare (P. CHOUARD tend à faire diminuer cette dose, pour la même efficacité, à condition de préciser davantage la date des traitements).

Pour couronner ces précautions, il serait bon de surveiller médicalement, à intervalles réguliers, non seulement les ouvriers de fabrication, mais aussi les ouvriers agricoles qui sont en contact répété avec le produit (certains ouvriers d'entreprises de désherbage qui effectuent le traitement de ferme en ferme, nous semblent particulièrement exposés, car la période de travail toxique est pour eux très prolongée).

Il serait bon de faire porter la surveillance surtout sur la formule sanguine, mais aussi sur le foie et le rein.

IV - Prescriptions législatives souhaitables -

Il ressort de ces quelques considérations que les ouvriers agricoles, tout au moins dans certaines entreprises spécialisées dans le traitement chimique des cultures par herbicides, insecticides ou fongicides, sont exposés au même titre que les ouvriers de l'industrie, aux différents toxiques employés, dont certains très agressifs.

Il paraît donc anormal que ces ouvriers ne soient pas examinés médicalement avec la même régularité et dans les mêmes conditions pécuniaires que les travailleurs des usines.

Il serait bon en conséquence d'étendre la Médecine du Travail à l'Agriculture, en étudiant le rythme de la surveillance médicale en fonction des conditions de travail qui, nous le reconnaissons, en dehors des périodes de traitement chimique, sont infiniment meilleures que celles des ouvriers de l'industrie, du fait du travail au grand air et d'un rythme de travail beaucoup moins fatigant.

Il est un autre voeu que nous formulerons pour conclure et qui nous semble vraiment important.

C'est l'extension à tous les produits d'usage agricole de l'obligation d'inscrire sur l'étiquette des emballages la formule exacte du produit. Des préparations comme les insecticides ou les fongicides, et même les herbicides, ne sont pas moins toxiques que certains produits industriels ou pharmaceutiques, pour lesquels cette inscription est exigée par la loi.

Nous pensons qu'il ne suffit pas d'indiquer la formule du principe actif, mais qu'il faut marquer aussi celle des solvants et excipients, et même celle des impuretés, que les différentes étapes de la fabrication peuvent laisser prévoir.

Il ne nous semble pas que les fabricants puissent voir un grave inconvénient à ce procédé, puisque la plupart des produits sont protégés par des brevets, il n'y a donc pas de risque que les concurrents copient les formules.

Par ailleurs, ce serait une excellente émulation entre fabricants pour obtenir des produits de plus en plus purs et de moins en moins toxiques.

Le grand nombre de marques et de noms commerciaux différents pour un même corps chimique augmente le danger d'intoxication par l'ignorance possible de la composition d'un produit de nom nouveau. C'est là une raison supplémentaire pour faire obligatoirement figurer la formule sur les étiquettes, et signaler de quelques mots le principal danger du produit présenté.

Nous concluons en quelques lignes :

- le 2.4.D. et les produits voisins ont une toxicité aiguë certaine, mais relativement faible.

- l'absorption prolongée de doses faibles n'entraîne aucun trouble immédiat. Un doute persiste cependant pour l'avenir, en particulier, au point de vue sanguin.

- les impuretés et les solvants ont une toxicité propre, parfois supérieure à celle du 2.4.D.

- l'emploi généralisé des désherbants phénoxyacétiques impose un certain nombre de précautions :

- 1 - d'ordre agronomique

- qui assurent à la fois l'efficacité et l'inocuité du traitement.

- 2 - d'ordre industriel

- épuration des gaz d'évacuation des usines,
- suppression du maximum d'impuretés dans les produits livrés au commerce.

- 3 - d'ordre légal

- extension de la Médecine du Travail aux ouvriers agricoles exposés aux toxiques,

- obligation d'inscrire la formule des produits sur l'étiquette des réipients.

VU

Le Président

DESOILLE

VU

Le Doyen

Léon BINET

VU

Le Recteur

JOURDAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMES :
- 1 - Association Food & Drug Official of U.S.A.
Vol.XV § .4
 - 2 - Tests show 2.4.D. has no ill effects on animals.
Hoosier Hort.XXVIII.74.1946
 - 3 - Toxic chemical in agriculture
His Majesty's Stationnery office
London 1951
 - 4 - Herbicides and phytotoxicity.
Annual review of PlantPhysiology
Vol.II.199-230.1951
 - 5 - Frosted flax may kill livestock.
Livestock News.
Vol.XXI.N°3.2.6Feb.1951
 - 6 - Phénols.
Bull.Internat. du Travail (B.I.T)
Vol.II.761-1270
 - 7 - Using 2.4.D. safely.
Farmers bulletin U.S. Dept. of
Agric.
N°2005 p.10.1948
 - 8 - Journal de la société américaine d'agronomie.
1951.
 - 9 - Weed control with chemicals.
Serv. Agricoles officiels du
Saskatchewan (Canada) p.19.1950
 - 10 - Effets toxiques sur le lapin du Phénol penta-
chloré et du phénate de sodium penta-chloré.
J.of IND. Hyg. §Tox.
T.21.N°5.160.May 1939.
 - 11 - Weed killer menace crops.
Texas farming & citriculture.
Vol.24.N°12.p.20.June 1948
 - 12 - Selective phyto-toxicity of 2.4.D. and M.C.P.A.
in wheat oats and barley ;
Chemical age. 1 Dec.1951 p.727

- 13 - Special projects division, chemical warfare service
Plant growth regulators.
Science : IO3 p.469. 1946
- 14 - Revue bibliographique sur les herbicides hormonaux
Serv. d'Etude et Docum.Techn de la
SECPA.
- 15 ARVY & GABE - L'action du 2.4.Dichlorophénoxyacétate de sodium
sur l'organisme de la souris albinos.
Arch.des Maladies Professionnelles
T.7N°5.345-353. 1946
- 16 ASSOULY.M. - Désherbants sélectifs et substances de croissance.
Aperçu technique. Effets pathologiques sur l'homme
au cours de la fabrication de l'ester du 2.4.D.
Arch.des Maladies Professionnelles.
T.12 N°1.26-30 1951
- 17 BEAL.J.L. - Some teleomorphic effects induced in sweet pea by
chlorophenoxycetic acid.
Bot. Gaz. IO5.471-474.1944
- 18 BERRIER.H. - Contribution à l'étude des substances du type
auxinique dans le règne animal.
Bull.Biol.Franco-Belge(Supplément)
XXVII page 228
- 19 BISHOP.F.C. - Proceeding of the fifth annual meeting. (Supp.)
Northern weed control conf.
3 & 4 Jan. 1951
- 20 BJORN.MK an NORTHERN.H.T. - Effects of 2.4.Dichlorophenoxycetic
acid. on chicks.
Science.IO8.479-480.29 Oct.1948
- 21 BOUCHET.RL.DENINGER.C. & DUMONT.L. - La lutte chimique contre la
mâcre ou châtaigne d'eau.
Phytoma.4^e année.N°25.8-17 Avril 1951
- 22 BRADLEY.WB.EPPSON.HF.BEATH.OA. - Livestock poisoning by oat hay
and other plants containing nitrates.
Wyo.Agr.Exp.Sta.Bull.241 p.20 1940
- 23 BRASSE BROSSARD - Les mauvaises herbes.

- 24 BROCART. - Les betteraves, les feuilles et les collets de betterave, la mélasse et les produits mélassés, les pulpes de betterave dans l'alimentation des animaux domestiques.
Thèse vétérinaire. Lyon 1941
- 25 BUCHER. NLR. - Effect of 2.4.D. on experimental animals.
Proceed. Soc. Biol. Med. 63 N°1.
204-208. 1946
- 26 CAROZZI. - Les intoxications par les insecticides et les herbicides.
Folia Medica. 33^e année N°3 97-117
Mars 50
- 27 CAYOUEPTE. R. - Ce merveilleux 2.4.D.
Ministère de l'Agriculture. Québec
- 28 CHOUARD. P. - Les progrès récents dans la connaissance et l'emploi des substances de croissance.
Revue internat. de botan. appliquée
et d'agricult. tropicale.
N°307. 8.9.10.11.12. 1948
N°313. 14. 17. 18. 19. 20. 1949
- 29 COOK. R. L. -
J. Am. Soc. Agron. 22. 1930
- 30 CUROT. - Sur l'utilisation de la mélasse et des produits mélassés dans l'alimentation du bétail.
Journal de médecine vétérinaire
p. 199. 1902.
- 31 DAVIDSON. W. B. & Coll. -
Can. Journ. Comp. Med.
3. 1941.
- 32 DUFRENOY. J. - Effets du nitrate de potassium sur les réactions des plantes aux régulateurs de croissance.
3^e Congrès International de
Phytopharmacie
p. 15 Communication N°77
p. 16 Communication N° 107
- 33 DUFRENOY. J. - Nouveau procédé pour protéger les récoltes contre une dose excessive de 2.4.D.
Am. Chemical Society
Cité dans : Bull. d'inform. sur
la chimie
p. 7 N°7 1951

- 34 ECKERT.I.E. - The present relation of agricultural chemicals to
beekeeping industry.
Am. Bee Journal
p.129.131.143 N°88 (3) 4 March 1948
- 35 EIDE.P.M. - Experiments with insecticides on honeybees.
Journ.Econ. Ent.
p.49-54 N°40 (I) Feb 1947.
- 36 ENNIS.W.B.THOMPSON.H.E.SMITH.H.H.
- Tributyl phosphate as a solvent for preparing concentrated and oil miscible solutions of 2.4.D. and similar substances.
Science p.476. N°103 1946
- 37 ERICKSON.L.C. - Action de doses sublethales de 2.4.D. sur le métabolisme des plantes.
J. Am. Soc. Agron. N°40. 1948
- 38 EYZAGUIRRE.C.FOLK.B.P.ZIERHER.K.L. & LILIENTHAL.J.L.
Am. Journ. Physical
p.69-77 N°155 1948
- 39 FABRE.R. - Les hormones végétales.
Rapport présenté aux journées médicales internationales 1937
PARIS.
- 40 FABRE.R. - Leçons de toxicologie.
Hermann et Cie édit. PARIS.
- 41 FAIRH/LL.L.T. - Industrial toxicology of 2.4.D.
Ind. Hyg. Newsletter.
p.6-9 N°8 (2) Feb. 1948
- 42 FREED.V. - Qualitative reaction for 2.4.D.
Science p.98-99 N°107 1948
- 43 FRITZCHE.P.J. -
Cité dans thèse de Masse :
Prakt. Chem. p.269 N°20 (2) 1879
- 44 GARESTIER.R. - Utilisation des phytohormones synthétiques comme herbicides.

- 45 GERKING.S.D.- Destruction of submerged aquatic plants by 2.4.D.
J. Wildlig Menagement.
p.221-227 T.I2 N°3 1948
- 46 GLENDENING.G.E.PAULSEN.H.A.-
- Recovery and viability of mesquite seeds fed to
sheep receiving 2.4.D. in drinking water.
Botanical Gazette.
p.486-491 Vol.III 1949-50
- 47 GRACE. - Note on dispersing agents for gluten.
Canada Journal Research.
p.280-281 N°22 1944
- 48 GRIGSBY.B.H. & FARWELL.E.D.
- Some effects of herbicides on pasture and grazing
livestock.
Mich.Agr.Expt.Sta.Quart.Bull.
p.378-385 N°32. (3) Feb. 1950
- 49 GUILHON.J. - Action du 2.4.D. sur les abeilles.
Bull. de l'Académie vétérinaire
de France Tome 24 N°9 NOV. 1951
- 50 GUILHON.J. - Action du M.C.P.A. sur les abeilles.
Bull. de l'Académie vétérinaire
de France Tome 24 N°10 Déc. 1951
- 51 HAMMER.C.L. & TUCKEY.H.B.
- The herbicidal action of 2.4.D. ans 2.4.5.T. on
bind weed
Science p.154-155 N° 100
Bot. Gaz. p.232-245 N°106 1944
- 52 HARRISON.J.W.E. & REES.E.W.
- 2.4.D. toxicity : Toxicity towards certain species
of fish.
Am. Journ. Pharm.
p.422-425 N°118 (12) Déc. 1946
- 53 HELGESON.E.A.
Proceed.North.Central Weed Control
Conférence.
Topeka Kan. Déc. 1947

54 HELLER.V.G.PURSELL.L.

- Les eaux contaminées par les phénols et leur action physiologique.

J. of Pharmacology.
p. 99-100 T.63 1938

55 HENRIET.J. - Considérations chimiques sur le 2.4.D. (Titre approximatif)

Station de phytopharmacie de l'état à Gembloux (Belgique)

56 HENRY.E. - Une observation d'intoxication d'animaux de l'espèce bovine par le nitrate de potassium.

Thèse vétérinaire Lyon.
N°20. 1947-48.

57 HILDEBRAND.E.M. - Chemical control of weeds

Proc. of the Am. Soc. for Horticultural.

Science p.383-391 Vol.50 Dec 1947
Citée dans "Fruits d'Outre Mer" sous le titre : "La destruction des mauvaises herbes au moyen des produits chimiques".
p; 179. T.4.N°5 1949

58 HILDEBRAND.E.M. - Herbicidal action of 2.4.D. on the water hyacinth, eichornia cassips.

Science. p.577 N°103 1946

59 HILDEBRAND.E.M. - War on weeds.

Science. p.465 N°103 1946

60 HILL.E.V. and CARLISLE.H.

- Toxicity of 2.4.D. acid for experimental animals.

The Journ. of Industrial Hygiene and Toxicology.
p.85-95 Vol.29 N°2 March 1947

61 HOESTLAND.H.VINCENT.H.

- Recherche sur l'influence d'une hétéro-auxine (2.4.D.) chez les vertébrés inférieurs.

Annales de la Station centrale d'hydrobiologie appliquée (Belgique)
p.173-184 T.3.1950

- 62 HULLINGER.C.H.- Proc. North Central Weed Control
conf. Springfield III. 1948
- 63 JANOT & LACHAUX.- Les substances de croissance chez les végé-
taux.
Biologie médicale. 1944
- 64 JANOT & LACHAUX.- Auxines et hétéro-auxines et substances de
synthèse.
Revue Scientifique
p.163-175 Vol.69 1941
- 65 JANOT. - Phytohormones.
Conférence faite à la Maison de
la Chimie le 15 Déc. 1941
- 66 KING.J.E.PENFOUND.W.T.
- Effects of two of new formagenic herbicids on
bream and largemouth bass.
Ecology. p.372-374 N°27 1946
- 67 KLINE.B.E.RUSCH.H.P.- Cancer Research p.702 N°3 1943
- 68 KLINE.B.E.WASLEY.W.L.RUSCH.H.P.-
Cancer Research p.645 N°2 1942
- 69 KLINGMAN.D.L.- Unpublished data
Agr.Exp.Sta.Univ. of Nel. 1947-48
- 70 LEHMAN.A.J.- Some toxicological reasons why certain chemicals
may or may not be permitted as food additives.
Bull. of the Ass. of Food and
Drug Off. of the U.S.A.
p.82-98 Vol.14 N°3 July 1950.
- 71 LEHMAN.A.J.- The toxicology of the never agricultural chemical.
Ass.Food & Drug. Off.Bull.
p.828-829 Vol.12 N°3 1948
- 72 LEHMAN.A.J.-
-in : Northeastern Weed control
conf. Jan.1951
-in : Proceeding of the Fith annual
Meeting (Supplement)

- 73 LHOSTE.J. - Le désherbage chimique.
Cours professé à l'Office de la
Recherche Scientifique d'Ostre-Mer.
Paris 1952-53.
- 74 LHOSTE & ROTH- Sur l'action des solutions aqueuses de 2.4.Di-
chlorophénoxyacétate de sodium sur l'évolution des
oeufs de Rana Temporaria.
C.R.Soc.Biol. p.272-273 N°140
11 Mars 1946.
- 75 LOOMIS.W.E. - The physiological action of herbicides.
Report Agricult.Reseach
p.198-199 N°1. 1946.
- 76 MARQUARDT.R.P. LUCE.E.N.
- Determination of small amounts of 2.4.D. in milk.
Analytical Chemistrv. Oct. 1951
- 77 MARTH.P.C. MITCHELL.J.W.
- 2.4.D. as a differencial herbicid.
Bot.Gaz. p.224-232 N°106. 1944
- 78 MARTH.P.C. MITCHELL.J.W.
- Period of effective weed control by the use of
2.4.D.
Science p.77-79. Vol.104.July 1946
- 79 MASSE.J. - Contribution à l'étude de l'acide phénoxyvacétique.
Thèse de doctorat en Pharmacie.
Paris 26 Fev. 1951
- 80 MEYER-STURMER.- Les polyéthylènes glycols, étude de la pharma-
cologie des alcools polyvalents.
Arch.Int.de Pharmacodynamie et de
Thérapeutique de Bruxelles.
p.193-202 Vol.90 N°23.F Juillet 1952
- 81 MITCHELL.J.W.- Science in farming.
- 82 MITCHELL.J.W. BROWN.J.W.
- Effects of 2.4.D. on readily available carbo-
hydrate constituents in annual "Morning-Glory".
Bot.Gaz.p.120-129 N°107 1945

- 83 MITCHELL, J.W. HAMNER, C.L.
- Polyethylene glycols as carriers for growth regu-
lative substances.
Bot. Gaz. p.474-483 N°105 June 1944
- 84 MITCHELL, J.W. HODGSON, R.E. GAETJENS, C.F.
- Tolerance of farm animals to feed containing 2.4.D.
Jour. Animal Science.
p.226-232 Vol.5 N°2 1946
- 85 MITCHELL, J.W. MARTH, P.C.
- Growth regulators for garden field and orchard.
Univ. Chicago Press. Chicago 1947
p.24-25-129.
- 86 MITCHELL, J.W. MARTH, P.C.
- Effects of 2.4.D. on the ripening of detached fruits
Bot. Gaz. p.199-207 Vol.106 N°2 1944
- 87 OSCAL, E. OLSEER & ALVIN, L. MOXON.
- Nitrate reduction in relation to oat hay poisoning.
Am. Vet. Ass. p.412 Mai 1942.
- 88 PERRUCHE, L. - La Nature p.388 N°3150 15 Dec. 1947
- 89 POKORNY. - Some chlorophenoxyacetic acids.
J. Amer. Chem. Soc. p.1768 N°63 1941
- 90 RAOUL, Y. MARNAY, CH. - Action de l'acide indol 3 acétique et de
l'acide 2.4.D. sur le rat en voie de croissance.
C.R. Ac. Sc. p.1043-1045 N°226 1948
- 91 RAOUL & MARNAY. - Action corrective des phytohormones sur un
régime à faible teneur en caséine chez le rat.
Bull. Soc. Chim. p.831 N°31 1949
- 92 RAVAZZONI, C. - Azione di sostanze di crescita ed erbicidi sui
sistemi enzimatici dei vegetali.
Il Farmaco. p.588-591 N°6 1951

- 93 SIMONET. - Sur les répercussions que l'utilisation en agriculture des hormones végétales pourrait avoir sur l'organisme humain. (Paris 13 Fev.1950)
Ann. d'Hyg.Pub.Ind.et Sociale
N°5 Août-Sept-Oct. 1950.
- 94 SMITH.F.G.HAMNER.C.L.CARLSON.R.F.
- Control of ragweed pollen production with 2.4.D.
Science p.473 N°103. 1946
- 95 STAHLER.L.M.WITEHEAD.E.I.
- The effects of 2.4.D. on Potassium nitrate levels in leaves of sugar-beets.
Science p.749-751 N°112.22.12.1950
- 96 SWANSON.C.P.- A simple bio-essay method for the determination of low concentration of 2.4.D. in aqueous solution.
Bot.Gaz. p.507-509 N°107 1946
- 97 TANNER.I.C.- Cristallized facts.
Vol.4 N°1 Janv.1950
- 98 TANNON. - Rapport au sujet de l'action des désherbants synthétiques sur l'organisme humain.
Bull.de l'Acad.Nationale de Méd.
114°année 3°série.T.134 N°15 & 16.
- 99 TEMPLEMAN.W.G.HALLIDAY.D.J.
- Herbicides and selective phytotoxicity.
Annual review of Plant Physiology
p.199-230 Vol.2 1951.
- 100 TILMANS.E. DORMAL.S. -
- Toxicité des produits phytopharmaceutiques envers l'homme et les animaux à sang chaud.
Parasitica.p.64-91 T.8.N°2. 1952
- 101 TRUHAUT.R.- Les facteurs chimiques de cancérisation.
Thèse de doctorat ès Sciences.Paris.

- 102 TRUHAUT, R. VERMES, E. - L'acide naphtylacétique, phytohormone synthétique peut-il exercer une action cancérigène chez l'animal ? Ann. Pharm. France
p. 537-539 N° 6 1948.
- 103 TRUHAUT, R. L'EEPE, P. BOUSSEMYRT, E.
Ann. Soc. Méd. Hyg. Travail 21 Juil. 1952
- 104 TUKEY, H. B. HAMNER, C. L. BARBARA INHOFE.
- Histological changes in bind weed and sow thistle following application of 2.4.D. in herbicidal concentration.
Bot. Gaz. p. 62-73 N° 107 1945
- 105 VAN OVERBECK, VELEZ, ISMAEL.
- Use of 2.4.D. as a selective herbicide in the tropics.
Science. p. 472. N° 103. 1946
- 106 WEINMANN, C. J. DECKER, G. C.
- Toxicity of some chlorinated phenol derivatives.
Journ. Econ. Ent.
p. 74-78 Vol. 40 N° 1 Feb. 1947
- 107 WILLARD, C. J. - Indirect effects of herbicides.
Proceed. North Central Weed Control Conference. Dec. 1950
- 108 WILLIAMS, J. E.
- The toxicity of some inorganic salts to game-fish.
Louisiana State Univ. Abst.
Theses. p. 89-90 Vol. 41 N° 3 1949
- 109 ZIMMERMANN, HITSCHCOOK.
- Experiment with vapors and solutions of growth substances.
Contr. Boyce Thompson Institut.
p. 481-508 N° 10 1939

Nous signalons quelques références d'ordre agronomique que nous n'avons pas retenues dans la bibliographie comme n'ayant pas de rapport direct avec notre sujet.

- Botanical Gazette: N° I05-I06-I07-I09. 1943.44.45.46.48.
- Science. N° I03.1946. pp.465.469.472.473.476.477.
- Phytoma.
- voir l'abondante bibliographie de P.Chouard (28)
et Revue horticole 1946

T A B L E des M A T I E R E S

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>HISTORIQUE</u>	3
<u>CHAPITRE I - CHIMIE</u>	5
<u>CHAPITRE II- AGRONOMIE</u>	11
I - Emploi comme herbicides sélectifs	11
II - Emploi comme substances de croissance	14
III - Conséquences agronomiques du traitement ..	15
IV - Précautions agronomiques	19
<u>CHAPITRE III - TOXICOLOGIE</u>	24
A/- ANALYSE DES FAITS	25
I - Expériences de laboratoire	25
1) Les acides phénoxyacétiques - 2.4.D. - 2.4.5.T. - M.C.P.A.	25
a) Toxicité aiguë	25
b) Les essais d'intoxication prolongée	52
2) Toxicité de quelques produits phénoliques	69
3) Les solvants	79
II - Les observations sur les lieux d'utilisation	83
III - Les expériences humaines	87
B/- SYNTHÈSE ET DISCUSSIONS	88
C/- RESUME DES FAITS	93

Pages

<u>CHAPITRE IV - PATHOLOGIE HUMAINE</u>	96
I - Observations cliniques	96
II - Faits analogues retrouvés dans la littérature	106
III - Interprétation des signes cliniques	108
IV - Risque toxique pour les utilisateurs	112
V - Les hormones de croissance ont-elles un rôle cancérigène ?	116
<u>CONCLUSIONS</u>	121
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	131

